

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vismodegib (Erivedge[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches
metastasiertes Basalzellkarzinom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	73
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	76
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	77
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	77
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	77

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	77
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	78
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	81
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	82
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	88
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	89
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	92
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	94
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	126
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	135
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	155
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.2	Objektive Ansprechrate (ORR) IRF-bewertet – weitere Untersuchungen	164
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben IRF-bewertet – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.3.6	Subgruppen – weitere Untersuchungen	259
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	324
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	329
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	329
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	333
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	344
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	345
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	346
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	346

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	347
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	350
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	350
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	351
4.7	Referenzliste.....	354
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		363
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		404
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		409
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		418
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		419
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		420
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		462

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Evidenz zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vismodegib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 4-2: Resultierende ORR für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprecharten für laBCC	48
Tabelle 4-3: Zusammengesetzte Ansprechkriterien für Patienten mit laBCC	49
Tabelle 4-4: Gesamtansprechen für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprechen in Ziel- und Nicht-Zielläsionen mit oder ohne Auftreten neuer Läsionen	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1a nach RCT)	66
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	78
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	78
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	80
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013).....	82
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-25: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1b nach nicht randomisierten vergleichenden Studien)	86
Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013).....	88
Tabelle 4-27: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	90
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)	93
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-33: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1c nach weiteren Untersuchungen)	98
Tabelle 4-34: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care (BSC) bei laBCC	103
Tabelle 4-35: Exploratorische Auswertung ausgewählter Publikationen zur BSC-Behandlung von laBCC zur Generierung eines historischen Vergleichs.....	106
Tabelle 4-36: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care (BSC) bei mBCC	115
Tabelle 4-37: Exploratorische Auswertung ausgewählter Publikationen zur BSC-Behandlung von mBCC zur Generierung eines historischen Vergleichs	118
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Annahmen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von BSC	125
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand: 01.07.2013)	126
Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128

Tabelle 4-41: Prüfung der Studien mit patientenrelevanten Endpunkten auf Vergleichbarkeit und Relevanz für die Nutzenbewertung von Vismodegib.....	130
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (ERIVANCE: Efficacy-Evaluatable Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	140
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (MO25616, 150 Patienten DSMB-Datenschnitt) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (MO25616, 300 Patienten DSMB-Datenschnitt) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (SHH4811g) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (SHH3925g) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-50: Übersicht über die verfügbaren Datenerhebungen der dargestellten Studien..	156
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Gesamtüberlebens	157
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluatable Population) und historischer Kontrolle	159
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus MO25616 (STEVIE) und historischer Kontrolle (ITT-Population)	160
Tabelle 4-55: Operationalisierung der IRF-bewerteten objektiven Ansprechrate (ORR)	164
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR bewertet durch ein IRF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluatable Population)	168
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (All-treated Population).	172
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Tissue-confirmed Population)	172
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluatable Population)	174

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline).....	175
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus SHH4811g (US-EAP) (Efficacy-Evaluable-Population)	176
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population).....	176
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/IRF) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)	178
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)	180
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline).....	181
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus SHH3925g (Phase I) (Wirksamkeits-Population)	181
Tabelle 4-68: Operationalisierung des IRF-bewerteten progressionsfreien Überlebens (PFS).....	183
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS bewertet durch ein IRF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-70: Ergebnisse für PFS/IRF aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle	186
Tabelle 4-71: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)	190
Tabelle 4-72: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population).....	191
Tabelle 4-73: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus SHH3925g (Phase I) (Wirksamkeits-Population)	192
Tabelle 4-74: Operationalisierung der HRQoL.....	193
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-76: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle	195
Tabelle 4-77: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle – 6-Monats-Update	197
Tabelle 4-78: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle – 12-Monats-Update	198
Tabelle 4-79: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus der STEVIE-Studie (Sicherheits-Population)	201
Tabelle 4-80: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus der STEVIE-Studie (Sicherheits-Population)	202
Tabelle 4-81: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse.....	205

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)	210
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).....	211
Tabelle 4-85: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits –Population)	211
Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).....	212
Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)	213
Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)	213
Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	216
Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).....	216
Tabelle 4-91: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)	217
Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).....	219
Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).	220
Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)	220
Tabelle 4-95: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).....	224
Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).	225
Tabelle 4-97: Ergebnisse für häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	227
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population):	228
Tabelle 4-99 Ergebnisse für Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)....	228
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	230
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).....	230

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population).....	231
Tabelle 4-103: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).	234
Tabelle 4-104: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).....	234
Tabelle 4-105: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)	235
Tabelle 4-106: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).....	239
Tabelle 4-107: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)	240
Tabelle 4-108: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)	240
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Neubildungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	243
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neubildungen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)	244
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Neoplasien (Neubildungen) aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population).....	245
Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population).....	247
Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)	247
Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population).....	248
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)	249
Tabelle 4-116: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten auftreten) aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)	251
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Neubildungen aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)	254
Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)	255
Tabelle 4-119: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)	256
Tabelle 4-120: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)	256
Tabelle 4-121: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).....	256

Tabelle 4-122: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten auftreten) aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	257
Tabelle 4-123: Neubildungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)	258
Tabelle 4-124: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)	261
Tabelle 4-125: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)	262
Tabelle 4-126: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)	263
Tabelle 4-127: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)	264
Tabelle 4-128: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)	265
Tabelle 4-129: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	265
Tabelle 4-130: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	266
Tabelle 4-131: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)	267
Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)	267
Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	268
Tabelle 4-134: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	269
Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	270
Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)	270
Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	271

Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 3925g (Sicherheits- Population).....	272
Tabelle 4-139: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)	273
Tabelle 4-140: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	273
Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population).....	274
Tabelle 4-142: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population).....	275
Tabelle 4-143: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	276
Tabelle 4-144: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	276
Tabelle 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population).....	276
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	278
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	278
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	279
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)	280
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population).....	281
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)	282
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population).....	283
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population).....	284
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	286

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	286
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	287
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	288
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	289
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	289
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	290
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	291
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	292
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	292
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4811g (Sicherheits- Population)	293
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)	294
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	295
Tabelle 4-167: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	295
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	296
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)	297
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	298
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	298
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	299
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)	300
Tabelle 4-174: Ergebnisse für verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population).....	301

Tabelle 4-175: Ergebnisse für verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)	301
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population).....	302
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population).....	303
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	304
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	304
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	305
Tabelle 4-181: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	306
Tabelle 4-182: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	307
Tabelle 4-183: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	307
Tabelle 4-184: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	308
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	309
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)	310
Tabelle 4-187: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	310
Tabelle 4-188: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	311
Tabelle 4-189: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)	312
Tabelle 4-190: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)	313
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population).....	316
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)	318
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)	322
Tabelle 4-194: Ansprechraten zugelassener Wirkstoffe bei onkologischen Präparaten, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet wurden (Präparate, für die Stand 17.04.2013 mindestens eine IQWiG Bewertung veröffentlicht war).....	335

Tabelle 4-195: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	345
Tabelle 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	346
Tabelle 4-197: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	352
Tabelle 4-198 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (RCT)	409
Tabelle 4-199 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (nicht randomisierte vergleichende Studien).....	409
Tabelle 4-200 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (weitere Untersuchungen)	409
Tabelle 4-201: (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu BSC bei laBCC.....	411
Tabelle 4-202: (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu BSC bei mBCC.....	415
Tabelle 4-203 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	418
Tabelle 4-204 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	419
Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4476g (ERIVANCE).....	421
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MO25616 (STEVIE)	438
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHH4811g (US-EAP) ..	447
Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHH3925g	454
Tabelle 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4476g	463
Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MO25616 (STEVIE)	484
Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4811g	502
Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH3925g (Phase I).....	519

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder mBCC (Stand 02.07.2013)	67
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	75
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder mBCC (Stand 02.07.2013).....	87
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanten Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder mBCC (Stand 02.07.2013).	99
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanter Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei laBCC (Stand 03.07.2013).....	104
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanten Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei mBCC (Stand 03.07.2013).....	116
Abbildung 10: Patientenfluss der Studie SHH4476g (ERIVANCE).....	437
Abbildung 11: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 150 Patienten	445
Abbildung 12: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 300 Patienten	446
Abbildung 13: Patientenfluss für Studie SHH4811g (US-EAP).....	453
Abbildung 14: Patientenfluss der Studie SHH3925g (Phase I).....	461

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aBCC	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (advanced Basal Cell Carcinoma)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUS	Australien
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BORR	Best Overall Response Rate, Bestes Gesamtansprechen
BSC	Best Supportive Care
CA	Karzinom (Carcinoma)
CBER	Center for Drug Evaluation and Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRu	Unbestätigtes komplettes Ansprechen (unconfirmed Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosis-begrenzte Toxizität (Dose-limited toxicity)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoS	Studienende (End of Study)

EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hh	Hedgehog
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INV	Investigator, (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to Treat
IWRS	interaktives Web-basiertes Antwortsystem (interactive web response system, IWRS)
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom
MCS	Summenscore der mentalen Komponenten (Mental Component Summary Score)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MTX	Methotrexat
NBCCS	Nävöides Basalzellkarzinom-Syndrom, Gorlin-Goltz-Syndrom (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome)
NCI	National Cancer Institute
NEJM	New England Journal of Medicine
NF	Neue Wirkstoffformulierung
OP	Operation
OR(R)	Objektives Ansprechen (Rate), Objective Response (Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCS	Summenscore der physischen Komponenten (Physical Component

	Summary Score)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PhD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
qRT-PCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion mit reverser Transkriptase (quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
rPFS	radiographisch progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival)
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SOC	Systemorganklasse (System-Organ Class)
StD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

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 4.1)
- 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für den neuen Wirkstoff Vismodegib 150 mg Hartkapsel einmal täglich (zugelassene Formulierung und Dosierung) in der Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, oder für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC), insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Wirkstoff

Vismodegib ist der erste Wirkstoff, der für die Behandlung von Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) zugelassen worden ist, und wird als größter je gesehener Fortschritt in der Therapie von Patienten mit BCC angesehen - „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.” [1].

Die anderen in Deutschland zur Behandlung des BCC zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für die Indikationen laBCC und/oder smBCC. Es handelt sich ausschließlich um topisch anzuwendende Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen für weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC.

Patientenpopulation

Die zu untersuchende Patientenpopulation sind erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC oder smBCC. LaBCC und smBCC sind seltene bzw. sehr seltene Krankheitsbilder. Auch wenn in der Literatur keine Daten über die Prävalenz von laBCC bzw. smBCC zu finden sind, kann auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzzahlen geschlussfolgert werden, dass die Prävalenzen mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar sind [2]. Da laBCC und smBCC nur jeweils eine Untergruppe des BCC, des häufigsten Hauttumors, sind und nicht als eigenständige Erkrankung betrachtet werden, ist eine Einstufung als Orphan Disease jedoch nicht möglich.

Patienten mit laBCC weisen mindestens eine histologisch gesicherte BCC-Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser auf. Beim seltenen laBCC ist eine chirurgische Entfernung und eine Radiotherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert. Die Patienten sind austherapiert (siehe Fachinformation 5.1).

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Eine chirurgische Therapie ist wegen des multiplen Auftretens von Metastasen nicht angezeigt und es existiert keine für smBCC-Patienten zugelassene systemische antineoplastische Chemotherapie. Ein konsensus-basiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht¹.

Beim symptomatischen metastasierten BCC und dem metastasierten BCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität.

In der ERIVANCE-Studie entspricht der Anteil der smBCC Patienten an der mBCC-Population mindestens 80%. Die smBCC-Population kann damit als identisch zur mBCC-Population angesehen werden. Eine separate Auswertung der smBCC-Population erfolgt daher nicht. Analog zur ERIVANCE-Studie ist dieser Sachverhalt auf den medizinischen Alltag übertragbar.

Aufgrund der Seltenheit beider Indikationen ist die Generierung von Evidenz stark erschwert und Denkmodelle zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung aus Orphan-Indikationen müssen in Betracht gezogen werden.

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens für das seltene laBCC und das sehr seltene smBCC wurde gemäß der Empfehlung des G-BA [5] auf Grundlage eines historischen Vergleichs von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vorgenommen. Grundlage des historischen Vergleichs waren die klinischen Studien von Vismodegib sowie alle mittels Literaturrecherche identifizierten Aussagen zu BSC.

Vismodegib:

Zur Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden alle Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet laBCC und smBCC gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. für die Roche Sponsor ist oder war beziehungsweise auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war. Da die Erstzulassung von Vismodegib bei laBCC-Patienten und mBCC-Patienten in den USA mehr als 12 Monate vor Einreichung des vorliegenden Dossiers erteilt wurde, wurde eine bibliographische Literaturrecherche getrennt in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), PharmNet.Bund.de (<http://www.pharmnet-bund.de/>) sowie dem Roche-eigenen Register (<http://www.roche-trials.com/>) durchgeführt.

¹ In den systematisch recherchierten Leitlinien [3] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 auch keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie. Die australische Leitlinie besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [4].

Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie BSC:

Zur Identifikation aller relevanten Quellen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine bibliographische Literaturrecherche jeweils separat für die Indikationen laBCC und mBCC getrennt in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Patientenpopulation:
 - Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt oder
 - Erwachsene Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC)
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Vismodegib 150 mg Hartkapsel einmal täglich (zugelassene Dosierung und Formulierung)
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Keine Einschränkung
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Alle Studientypen bis zur besten verfügbaren Evidenzstufe
- Vollpublikationen oder Studienberichte

Hinsichtlich der Studiendauer und des Publikationsjahres wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher, englischer, französischer oder spanischer Sprache vorliegen.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind.

Die im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers aufgeführten Studien mussten des Weiteren einer Reihe von Prüfkriterien wie z. B. einem konsekutiven Patienteneinschluss und

der IRF-Bewertung von Endpunkten (siehe Tabelle 4-41) genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich separate Literaturrecherchen getrennt nach laBCC und mBCC durchgeführt, um den vom G-BA gewünschten historischen Vergleich darstellen zu können. Für diese Recherchen wurden mit Ausnahme der Intervention dieselben Kriterien angewendet wie für den Einschluss von Studien von Vismodegib:

- Intervention: Best Supportive Care

Unter Best Supportive Care wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA „die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [5].

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Verschiedene Datenschnitte in der pivotalen Phase II-Studie ERIVANCE machten eine Bewertung notwendig, welcher Datenschnitt am geeignetsten zur (Zusatz-)Nutzendarstellung ist.

Zur Darstellung der Konsistenz der Therapieeffekte wurde auf Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien zurückgegriffen.

Grundlage der Bewertung von Vismodegib im vorliegenden Dossier sind einarmige Studien. Die nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und die Vismodegib Phase I-Studie (SHH3925g; im Folgenden immer Phase I-Studie genannt) wurden nach dem TREND Statement berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens für das seltene laBCC und das sehr seltene smBCC wurde gemäß der Empfehlung des G-BA [5] auf Grundlage eines historischen Vergleichs von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vorgenommen.

Zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Vismodegib wurde die pivotale ERIVANCE-Studie herangezogen. Die anderen Studien werden lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden die Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I herangezogen.

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Die Aussagekraft des Endpunktes ist gering, da Time-to-Event Endpunkte in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar sind.

laBCC:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population sechs Todesfälle (9,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 91,6% (95%-KI: [83,54;99,67]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population sieben Todesfälle (21,2%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 75,5% (95%-KI: [57,34;93,62]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

IRF-bewertete objektive Ansprechrate (ORR)

Sofern es bei Tumorerkrankungen wie bei der seltenen Indikation laBCC und der sehr seltenen Indikation smBCC bisher keine verfügbaren Therapien gibt und der erhebliche Tumorrückgang der Prüfmedikation zugeordnet werden kann, stellt ORR einen möglichen Endpunkt dar, der in dieser speziellen Situation belastbare Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens liefert.

laBCC:

Die IRF-bewertete objektive Ansprechrate bei Patienten mit laBCC betrug zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse in der ERIVANCE-Studie 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]). Von den 27 Patienten mit einem objektiven Ansprechen haben 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR und insbesondere auf IRF-bewertetes ORR gefunden wurden und es auch keine Belege für Spontanremissionen [6] bei laBCC gibt, muss in Hinblick auf CR und PR eine Wirksamkeit von BSC von 0 angenommen werden. Hinsichtlich SD und PD muss von einem unbekanntem Effekt ausgegangen werden.

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrate anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 42,9%.

In der seltenen Indikation laBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertetes ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Annahme keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Das Ausmaß des Effektes von IRF-bewertetem ORR wird daher als beträchtlich eingestuft.

Für einen erheblichen Zusatznutzen ist zusätzlich die definitorische Notwendigkeit einer nachhaltigen Wirkung erforderlich. Hierzu besteht, bedingt durch das Studiendesign, Unsicherheit was die quantifizierbare dauerhafte Wirkung betrifft.

Unter Berücksichtigung beider Aspekte (unmittelbare Wirkung und Dauer des Effektes) wird der Effekt von Vismodegib auf ORR bei laBCC als beträchtlich betrachtet.

smBCC:

Bei der Beurteilung der Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie konnte zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse eine IRF-bewertete objektive Ansprechrate von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR und insbesondere auf IRF-bewertetes ORR gefunden wurden und es auch keine Belege für Spontanremissionen [6] bei mBCC gibt, muss in Hinblick auf CR und PR eine Wirksamkeit von BSC von 0 angenommen werden. Hinsichtlich SD und PD muss von einem unbekanntem Effekt ausgegangen werden.

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrate anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 30,3%.

Die Bewertung des Ausmaßes des Effektes von IRF-bewerteter ORR wird – relativ zu dem Ausmaß bei laBCC – als beträchtlich eingestuft.

IRF bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Aussagekraft des Endpunktes ist gering, da Time-to-Event Endpunkte in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar sind.

laBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse ergab für Patienten mit laBCC eine mediane Dauer des PFS von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,49;11,53]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des IRF-bewerteten PFS kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse ergab für Patienten mit smBCC ebenfalls eine mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;nicht erreicht]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des IRF-bewerteten PFS kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**laBCC:**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich für die Patienten mit laBCC kein Trend zur Verbesserung der Lebensqualität.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich jedoch ein Trend zu einer verbesserten Lebensqualität bei Patienten mit smBCC.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (68,3%; laBCC 70,4 %; smBCC 63,6%), Alopezie (63,5%; laBCC 66,2%; smBCC 57,6%), Dysgeusie (51,0%; laBCC 45,1%; smBCC 63,6%), Gewichtsverlust (46,2%; laBCC 49,3%; smBCC 39,4%), Fatigue (Müdigkeit) (35,6%; laBCC 32,4%; smBCC 42,4%), Nausea (Übelkeit) (28,8%; laBCC 32,4%, smBCC 21,2%), Verminderter Appetit (23,1%; laBCC 22,5%, smBCC 24,2%), Diarrhoe (Durchfall) (22,1% laBCC 22,5%, smBCC 21,2%).

Die Ergebnisse des Risikoprofils der anderen Studien, MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) sind vergleichbar.

Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegibtherapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Das Risikoprofil von laBCC und smBCC-Patienten ist vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie, der MO25616 (STEVIE)-Studie, der SHH4811g (US-EAP) und der SHH3925g (Phase I) wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind in keiner der Studien aufgetreten (laBCC und smBCC).

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden zusätzlich Plattenepithelkarzinome und Amenorrhoe als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert.

laBCC: Es wurden n= 7 Patienten mit Plattenepithelkarzinom und n=4 Patientinnen mit Amenorrhoe dokumentiert.

smBCC: Es wurde kein Patienten mit Plattenepithelkarzinom und keine Patientin mit Amenorrhoe dokumentiert.

Differenziert nach laBCC und smBCC traten folgende unerwünschten Ereignisse auf:

laBCC:

Alle laBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der STEVIE waren es 94,9% und im US EAP 98,4% der Patienten und in der SHH3925g (Phase I) betrug die Inzidenz 100%. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (70,4 %) Alopezie (66,2%), Gewichtsverlust (49,3%), Dysgeusie (45,1%), Fatigue (Müdigkeit) (32,4%), Nausea (Übelkeit) (32,4%), Verminderter Appetit (22,5%) und Diarrhoe (Durchfall) (22,5%).

26,8 % der laBCC Patienten in der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 39,4% der laBCC Patienten. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei n=20 (14,5 %) bei den laBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (14,5%) der laBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat kein SUE auf.

In der ERIVANCE brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=21 (20,2 %) der Patienten mit laBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brachen 18 (13,0%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 5 (8,1%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach kein Patient der laBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 56,3%. In der MO25616 (STEVIE) zeigten 50 (36,2%) der laBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den laBCC-Patienten n=18 (29,0%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte kein Patient ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für laBCC nicht durchführbar.

smBCC:

Alle smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der STEVIE waren es 100% und im US EAP 96,5% der Patienten. In der SHH3925g (Phase I)-Studie waren es 100%.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen und

Dysgeusie mit je (63,6%), gefolgt von Alopezie (57,6%), Fatigue (Müdigkeit) (42,4%), Gewichtsverlust (39,4%), Verminderter Appetit (24,2%), Nausea (Übelkeit) (21,2%) und Diarrhoe (Durchfall) (21,2%).

21,2 % der smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein SUE, zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 24,2% der smBCC Patienten. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei n=2 (16,7%) der smBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (15,8%) der smBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte ein SUE.

In der Studie SHH4476g ERIVANCE brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UEs ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=5 (15,2 %) der Patienten mit smBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brach kein smBCC Patient (0%) die Studie wegen eines UE ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 2 (3,5%) der smBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der ERIVANCE am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=11 (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 42,4% in der Gruppe der Patienten mit smBCC. In der MO25616 (STEVIE) wurden bei sechs (50%) der smBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert, wobei alle dieser unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 waren. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den smBCC Patienten n=17 (29,8%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigten 3 Patienten (37,6%) ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für smBCC nicht durchführbar.

Die vorliegenden Studien und die bisher gesammelte klinischen Erfahrungen weisen darauf hin, dass Vismodegib bei Patienten mit laBCC und smBCC durch ein günstiges Nutzen-Risikoprofil gekennzeichnet ist. Keiner der bisher aufgetreten Todesfälle und keine der bisher aufgetretenen sekundären Neoplasien wurde durch Vismodegib verursacht. Alle im Zusammenhang zur Vismodegib stehenden unerwünschten Ereignisse waren für laBCC und smBCC größtenteils CTCAE-Grad I und II, durch den behandelten Arzt gut diagnostizier- und behandelbar und fast ausnahmslos reversibel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

laBCC

In der seltenen Indikation laBCC, für das weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt, besteht für Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf, da bisher keine zugelassene Therapie verfügbar ist. Hier stellt die hohe IRF-bewertete objektive Ansprechrate im Vergleich zur Annahme „keine Wirksamkeit“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Der Zusatznutzen bei IRF-bewertetem ORR ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS IRF bewertet, HRQoL) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Schwere unerwünschte Ereignisse waren für eine systemische Tumorthherapie sehr selten. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar, reversibel und vorhersehbar. Im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) waren die unerwünschten Ereignisse nicht quantifizierbar.

Der historische Vergleich stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation laBCC einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

smBCC

In der sehr seltenen Indikation smBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt die hohe IRF-bewertete objektive Ansprechrate im Vergleich zur Annahme „keine Wirksamkeit“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Der Zusatznutzen bei IRF-bewertetem ORR ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS/IRF, HRQoL) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Schwere unerwünschte Ereignisse waren für eine systemische Tumorthherapie sehr selten. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar, reversibel und vorhersehbar. Im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) waren die unerwünschten Ereignisse nicht quantifizierbar.

Der historische Vergleich stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation smBCC einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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

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.

Ist für den neuen Wirkstoff Vismodegib 150 mg Hartkapsel einmal täglich (zugelassene Formulierung und Dosierung) in der Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, oder für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Die Beantwortung dieser Frage mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin ist das Ziel des vorliegenden Dokuments.

Patientenpopulation:

Die zu untersuchende Patientenpopulation sind erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC oder smBCC.

Patienten mit laBCC weisen mindestens eine histologisch gesicherte BCC-Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser auf. Beim seltenen laBCC ist eine chirurgische Entfernung **und** eine

Strahlentherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert. Die Patienten sind austherapiert (siehe Fachinformation 5.1). Eine Strahlentherapie wurde entweder bereits erfolglos durchgeführt oder es besteht eine Kontraindikation (z. B. Überschreiten der Höchstdosen oder Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven und Gefäße). Kontraindikationen zu einer chirurgischen Therapie können aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion (z. B. Amputation oder Organverlust), des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten bestehen.

Beim fortschreitenden Wachstum des unbehandelten oder nicht effektiv behandelbaren laBCC treten Hautdefekte, deformierende und entstellende Gewebeverluste, Beeinträchtigungen der Sinnesorgane mit Ulzerationen, Blutungen und Schmerzen auf. Bei den austherapierten Patienten ist die Wundversorgung entscheidend und mit einem Risiko für bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis und Anämie behaftet. Die Lebensqualität sowie der psycho-soziale Status der Patienten werden progredient beeinträchtigt.

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Die Patienten mit smBCC haben eine Vorgeschichte eines kutanen BCC als Primärtumor und in Folge eine histologisch bestätigte Metastasierung. Es gibt keine medikamentösen Therapien, die für smBCC zugelassen sind. Ein konsensus-basiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht².

Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität.

Im metastasierten Stadium ist das Basalzellkarzinom entsprechend anderen metastasierten soliden Tumoren einzuordnen: während in frühen Stadien der Metastasierung Symptome zunächst fehlen können, d. h. die Metastasierung das Allgemeinbefinden des Patienten nicht einschränkt, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung begleitend zum Metastasenwachstum unweigerlich entsprechende Beschwerden.

Diese sind abhängig vom Gesamtausmaß der Erkrankung (Tumorlast) und zusätzlich von der Lokalisation der Metastasen. Die Tumorlast ist oft ausschlaggebend für unspezifische tumorbedingte Beschwerden (sog. B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, nächtliches starkes Schwitzen oder Leistungsabfall), die Lokalisation der Metastasen für spezielle Beschwerden (z. B. Hustenreiz oder Hämoptysen bei Lungenmetastasen oder neuropathische Schmerzen bei neuraler Infiltration).

In der ERIVANCE-Studie hatten von 33 Patienten im metastasierten Stadium 26 nachweislich Symptome [7].

² In den systematisch recherchierten Leitlinien [3] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 auch keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie. Die australische Leitlinie besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [4].

Bei 7 Patienten sind keine Beschwerden dokumentiert worden. Dies bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass diese Patienten nicht ebenfalls an Symptomen gelitten haben. Ihr Status ist unklar. Es gibt keinen Patienten der gesichert keine Symptome hatte. Alle Patienten, für die Symptome erhoben wurden, konnten retrospektiv als smBCC eingeordnet werden.

Ca. 40% der Patienten in der ERIVANCE-Studie waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits länger als 1 Jahr an smBCC erkrankt [8]. Ausgehend vom natürlichen Verlauf einer metastasierten Tumorerkrankung ist anzunehmen, dass bei mehr als 1-jähriger Erkrankung bereits Symptome vorhanden sind. Hinzu kommt, dass eine unspezifische schleichende Allgemeinsymptomatik entsprechend dem eher langsamen BCC-Tumorwachstum (z. B. Allgemeinzustandsverschlechterung mit Fatigue oder Gewichtsverlust vor Studienbeginn) in der Dokumentation vermutlich nicht erfasst wurde.

Bei nicht symptomatischen mBCC Patienten und fehlender Standardtherapie ist davon auszugehen, dass es nicht immer zur ärztlichen Intervention kommt. Die Wahrscheinlichkeit einer ärztlichen Intervention steigt mit Auftreten von Symptomen. Aus diesem Grund ist die Tatsache, dass 30% aller eingeschlossenen mBCC-Patienten eine off-label-Vortherapie erhalten haben [9], hinweisend auf eine symptomatische Erkrankung. Daraus ist zu schließen, dass die Betroffenen unter einem großen Leidensdruck und die therapierenden Ärzte unter einem großen Handlungsdruck gestanden haben.

In der ERIVANCE-Studie entspricht der Anteil der smBCC Patienten an der mBCC Population mindestens 80%. Die smBCC Population kann damit als identisch zur mBCC Population angesehen werden. Eine separate Auswertung der smBCC-Population erfolgt daher nicht.

Da die Patienten in der ERIVANCE-Studie nicht bezüglich von Kriterien selektiert wurden, die eine Unterscheidung von mBCC und smBCC implizieren, kann davon ausgegangen werden, dass die Anteile in der Studie, jene in der Realität widerspiegeln. Es kann also auch für die Gesamtpopulation von mindestens 80% smBCC an der mBCC-Population ausgegangen werden.

Damit kann auch für die STEVIE-Studie und die US-EAP-Studie, die keine Präselektion in den Ein- und Ausschlußkriterien haben, davon ausgegangen werden, dass sich, insbesondere aufgrund der größeren Patientenzahlen, die Verhältnisse der Gesamtpopulation wieder finden, und somit auch für diese Studien von Anteilen >80% für die smBCC-Population bezogen auf die mBCC-Population finden. Für die Phase I-Studie und die Literatur zu BSC lässt sich dies nicht mit Sicherheit feststellen, da die Patientenzahlen für diesen Rückschluss zu klein sind und der nicht konsekutive Patienteneinschluss hier eine Repräsentativität fraglich machen. Im Folgenden wird daher im Zusammenhang mit der Phase I-Studie und mit Angaben zu BSC von mBCC gesprochen.

LaBCC und smBCC sind seltene bzw. sehr seltene Krankheitsbilder. Auch wenn in der Literatur keine Daten über die Prävalenz von laBCC bzw. smBCC zu finden sind, kann auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzzahlen geschlussfolgert werden, dass die Prävalenzen mit

den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar sind [2]. Da laBCC und smBCC nur jeweils eine Untergruppe des BCC, des häufigsten Hauttumors, sind und nicht als eigenständige Erkrankung betrachtet werden, ist eine Einstufung als Orphan Disease jedoch nicht möglich.

Aufgrund der Seltenheit von laBCC und smBCC ist die Generierung von Evidenz stark erschwert und Denkmodelle zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung aus Orphan-Indikationen müssen in Betracht gezogen werden.

Intervention:

Die zu untersuchende Intervention ist Vismodegib 150 mg Hartkapseln zur Einnahme einer Kapsel täglich (zugelassene Formulierung und Dosierung) als Monotherapie.

Vismodegib ist der erste Wirkstoff, der für die Behandlung von Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder symptomatisch metastasiertem Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) zugelassen worden ist, und wird als größter je gesehener Fortschritt in der Therapie von Patienten mit BCC angesehen - „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.” [1].

Die Zulassung von Vismodegib ist eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“. Gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr 726/2004 [10], muss Roche die folgenden Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abschließen [11]:

- Roche muss bis Juni 2014 eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der ERIVANCE-Studie und eine Interimsanalyse der STEVIE-Studie mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr vorlegen.
- Roche muss bis Juni 2015 weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der STEVIE-Studie vorlegen.

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen und die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die FDA (Priority Review) als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-II-Studie (ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen [12-14].

Das CHMP kommentiert [13]: „A conditional marketing authorisation is granted to a medicinal product that fulfils an unmet medical need when the benefit to public health of immediate availability outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required.”

Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenem BCC (aBCC), für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist gemäß G-BA-Beratung vom 14. Juni 2012 (Beratungsanforderung 2012-B-017) Best Supportive Care (BSC) [5].

Gemäß Brief des G-BA zur Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ebenfalls Best Supportive Care [15]. Da wie in Modul 3 in Abschnitt 3.1.2 beschrieben jeweils für alle laBCC und smBCC Patienten gilt, dass weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, wird BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten der beiden Indikationen betrachtet. Im Folgenden werden daher auch nur zwei Populationen (Patienten mit laBCC mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und Patienten smBCC mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC) dargestellt.

Unter Best Supportive Care wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA „die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [5]. Diese Definition bedeutet, dass BSC keine spezifische antitumoröse Wirkung entfaltet. Diese Einschätzung steht im Einklang mit der EORTC-Definition von BSC [16].

Es gibt keine medikamentösen Therapien, die für die Indikationen laBCC und smBCC zugelassen sind. Ein konsensus-basiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht³.

Eine detaillierte Begründung zur Festlegung der für das Dossier relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall survival, OS)

³ In den systematisch recherchierten Leitlinien [3] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 auch keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie. Die australische Leitlinie besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [4].

Morbidität

- IRF-bewertete Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)
- IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Unerwünschte Ereignisse**

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 , Grad 3, Grad 4 und Grad 5
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten bei $>10\%$ der Patienten mit laBCC oder smBCC in der ERIVANCE-Studie)

Studientypen:

Sowohl für Vismodegib als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

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.

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.

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden folgende Kriterien berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Evidenz zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vismodegib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt oder Erwachsene Patienten mit mBCC ^a	Kinder und Jugendliche, Andere Indikationen insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC
Intervention	Vismodegib 150 mg Hartkapsel Monotherapie einmal täglich oral (zugelassene Formulierung und Dosierung) (Erivedge [®] , GDC 0449, Ro 5450815, RG3616)	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Vismodegib
	BSC ^c	Tumorgerichtete Therapien
Vergleichstherapie	keine Einschränkungen	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben (OS) • Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (ORR) ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe
Publikationstyp	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	Poster und Abstracts
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	Andere Sprachen
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p>^c Zu der Vergleichstherapie BSC wurden zusätzlich separate Literaturrecherchen getrennt nach laBCC und smBCC durchgeführt, um den vom G-BA gewünschten historischen Vergleich darstellen zu können. Der historische Vergleich ist notwendig, da im Anwendungsgebiet lediglich einarmige Studien vorliegen.</p>		

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Vismodegib.

Intervention

Der als Intervention definierte Wirkstoff Vismodegib in der Dosierung 150 mg Hartkapsel als Monotherapie einmal täglich ist der Wirkstoff, auf den sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht (zugelassene Dosierung und Formulierung).

Vergleichstherapie

Um sicherzustellen, dass bei diesen seltenen und sehr seltenen Krankheitsbildern laBCC und smBCC alle relevanten Informationen zum Wirkstoff Vismodegib und BSC gefunden werden, wurde die Suche nicht durch eine Spezifizierung der Vergleichstherapie eingeschränkt.

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA [17-19] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität Bezug genommen werden.

Studiendauer

Da das mediane Überleben in einem Teil der Population sehr lange ist und die Studiendauer auch die Zielgröße Gesamtüberleben darstellt, ist eine Einschränkung der Studiendauer in beiden Indikationen nicht sinnvoll. Neben dem Gesamtüberleben sind in dieser Indikation auch andere Endpunkte (z. B. ORR) relevant, bei denen unter Umständen schnelle Reaktionen beobachtet werden können. Es wurde daher auch keine Einschränkung der Mindeststudiendauer vorgenommen.

Studientyp

Um in der seltenen Indikation laBCC und in der sehr seltenen Indikation smBCC alle verfügbare Evidenz zu finden, wurde hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung vorgenommen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

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

Die seltene Indikation laBCC und die sehr seltene Indikation smBCC betrifft hauptsächlich Kaukasier. Die Sprachauswahl soll sicherstellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz in der betroffenen Bevölkerungsgruppe gefunden wird.

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

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu finden, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt

vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel war im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Dossiers erforderlich, da die Erstzulassung von Vismodegib in den USA (30.01.2012) mehr als 12 Monate zurückliegt. Die Suche nach RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien bzw. weiteren Untersuchungen zu Vismodegib wurde als eine gemeinsame Suche durchgeführt (siehe Anhang 4-A); zur Identifizierung von RCT wurde zusätzlich ein RCT-Filter verwendet (Recherche 1a, siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Die erzielten Treffer vor Anwendung des RCT-Filters wurden zur Identifizierung nicht randomisierter kontrollierter Studien (Abschnitt 4.3.2.2.1.2, Recherche 1b) und weiterer Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Recherche 1c) herangezogen. Eine Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde jeweils getrennt für laBCC und mBCC durchgeführt, um den vom G-BA gewünschten historischen Vergleich darstellen zu können.

Alle bibliografische Literaturrecherchen zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz zur Beantwortung der unter Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier wurden am 02.07.2013 (letztes Update) gemäß den Vorgaben der VerFO getrennt in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Treffer wurden über die Suchoberfläche auf deutsch-, englisch-, französisch und spanischsprachige Publikationen sowie auf die Publikationsfelder „Mensch“ und „Krebserkrankungen“ beschränkt. Zur Identifizierung von RCT zu Vismodegib wurde ein RCT-Filter verwendet, weitere Filter wurden nicht angewandt. Die Suche wurde so sensitiv wie möglich gehalten, da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (laBCC: selten; mbBCC: sehr selten) nicht viele Treffer zu erwarten waren. Daher wurden auch keinerlei Einschränkungen in der Recherche bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und des Studientyps getroffen, um die best verfügbare Evidenz identifizieren zu können. Suchstrategien und primäre Trefferzahlen sind in Anhang 4-A ausführlich dargestellt, die Ergebnisse der Recherche in Abschnitt 4.3.

Um einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu ermöglichen, ergab sich die Notwendigkeit einer Literaturrecherche nach Publikationen zur Wirksamkeit und/oder Sicherheit von Maßnahmen der BSC im Indikationsgebiet von Vismodegib. Hierzu wurden zwei getrennte Recherchen für die Patientengruppen mit laBCC (Recherche 2a) und mBCC (Recherche 2b) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2 und Anhang 4-A).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vismodegib für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, ist am 01.07.2013 (letztes Update) eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in dem gängigen medizinischen Studienregister [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>), [PharmNet.Bund.de](http://www.pharmnet-bund.de) (<http://www.pharmnet-bund.de/>) sowie im Roche-eigenen öffentlichen Studienregister (<http://www.roche-trials.com/>) durchgeführt worden. Die Suche wurde als gemeinsame Recherche nach RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen konzipiert. Die aus der gemeinsamen Suche resultierenden Treffer wurden zur Identifizierung relevanter Studien in den Abschnitten 4.3.1.1.3, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.3.1.3 herangezogen.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Datum oder Sprache vorgenommen. Die Suchstrategie setzt sich aus Suchbegriffen zum Indikationsgebiet „Basalzellkarzinom“ und zum Wirkstoff zusammen. Für das Indikationsgebiet wurde nach den Begriffen Basalioma, Basal cell carcinoma und Basal cell cancer gesucht. Für den Wirkstoff wurden Handels-/bzw. Wirkstoffname sowie weiteren Bezeichnungen, die während

der Entwicklung verwendet wurden (RG3616, Ro 5450815, GDC-0449, Vismodegib und Erivedge[®]), benutzt.

Die durch die Suche identifizierten Treffer wurden anhand des Registereintrags hinsichtlich Relevanz geprüft, wobei dieselben Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung kamen wie bei der bibliographischen Literaturrecherche zu Vismodegib (siehe Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1). Der in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellte resultierende Studienpool (es konnten weder RCT noch nicht randomisierte kontrollierte Studien als relevant zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden) ergab sich durch Konsolidierung der in den vier Studienregistern jeweils als relevant identifizierten Studien, wobei die Einträge aus ClinicalTrials.gov als Referenz herangezogen wurden.

Ergänzend wurde auch eine Registerabfrage nach klinischen Studien zum Einsatz von Maßnahmen der Best Supportive Care bei BCC in den gleichen Studienregistern durchgeführt (Anhang 4-B). Das Datum der letzten Aktualisierung dieser Recherche ist der 05.07.2013.

Das Datum der Suchen und die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sowie die erhaltenen Trefferzahlen sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Sowohl die durch die gemäß Abschnitt 4.2.3.2 durchgeführte bibliografische Literaturrecherche identifizierte Evidenz als auch die durch die gemäß Abschnitt 4.2.3.3 durchgeführte Studienregister-Abfrage identifizierten Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.1 definierten Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss relevanter Texte und Studien für Vismodegib und BSC (Tabelle 4-1) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Zur Suche von klinischer Evidenz zu Vismodegib und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurden nach dem Screening der Abstracts alle Publikationen, die über therapeutische Maßnahmen berichten, welche in den Anwendungsgebieten als BSC interpretiert werden können, im Volltext gelesen und ausgewertet.

In einem Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen als relevant oder nicht relevant bewertet.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, Vollpublikationen sowie der an die Zulassungsbehörden übermittelten Unterlagen.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird gemäß der oben beschriebenen Kriterien bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft [20]. 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.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik von RCTs werden analog der Vorgaben mittels CONSORT berichtet; nicht randomisierter Studien mittels TREND-Statement.

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

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

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Vismodegib wird anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben.

Patientencharakteristika

- Alter zu Studienbeginn
- Geschlecht
- Rasse
- Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika
 - ECOG-Performance Status
 - Anzahl und Ort der Läsionen
 - Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation
 - Vorangegangene Therapie

Die Suche nach relevanten Studien in den Indikationen laBCC und smBCC ergab nur einarmige Studien. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich deshalb ausschließlich auf diese spezielle Situation.

Folgende Studienendpunkte werden für die seltene Indikation laBCC und die sehr seltene Indikation smBCC als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Gesamtüberleben (overall survival, OS) als Mortalitätskriterium

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen ausschließlich einarmige Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vismodegib vor. Time-to-event-Endpunkte wie Gesamtüberleben sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist

bei vielen Krebsarten zu variabel [21], so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

Independent Review Facility (IRF)-bewertete objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) als Morbiditätsendpunkt

Das objektive Ansprechen in der ERIVANCE-Studie (Grundlage der Bewertung von Vismodegib für diesen Endpunkt) ist definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde.

Für Patienten mit laBCC wurde ein zusammengesetzter Endpunkt verwendet, die sogenannte „Overall Clinical Response“ (siehe Tabelle 4-2). Diese umfasst:

1. die externen Tumormaße (vom IRF bewertet mittels standardisierter Fotografien)
2. die Ulzeration bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen (vom IRF ebenfalls mittels standardisierter Fotografien bewertet) und
3. das Entstehen neuer Läsionen.

Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgt zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter ergibt die Overall Clinical Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen der Anteil mit der stärksten Wichtung.

Tabelle 4-2: Resultierende ORR für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprecharten für laBCC

Äußerlich sichtbare Tumordimensionen	Ulzerationsgrad des Tumors (falls anwendbar)	Neue Läsionen	Klinisches Ansprechen
CR oder PR	Nicht-PD	Nein	Ansprechen ^a
SD	CR	Nein	Ansprechen ^a
SD	SD	Nein	SD
PD	alle	Alle	PD ^b
alle	PD	Alle	PD ^b
alle	alle	Ja	PD ^b

CR=Komplettes Ansprechen; PD= Fortschreitende Erkrankung; PR= Teilweises Ansprechen; SD=Stabile Erkrankung.

^a Bei Patienten, welche ein klinisches Ansprechen erreicht haben, wird eine histologische Analyse der Biopsien für die finale Beurteilung von CR oder PR verwendet. Fälle von Ansprechen müssen mindestens 4 Wochen nach initialer Dokumentation bestätigt werden. Hierzu kann ein nicht geplantes Tumorassessment zu einem 4-Wochen-Intervall stattfinden. Nachfolgende Tumorassessments können, beginnend mit diesem Zeitpunkt, in 8-Wochen-Intervallen wiederaufgenommen werden.

^b Bei einstimmiger Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung durch die Prüfarzte sollte die Behandlung mit GDC-0449, falls die Prüfarzte der Ansicht sind, dass der Patient weiterhin von der Behandlung profitiert, fortgesetzt und der Patient zum nächsten Tumorassessmentszeitpunkt reevaluiert werden.

Zeigte sich in der Overall Clinical Response ein Ansprechen (PR oder CR), so wurde dieses mittels Probebiopsien, welche von einem unabhängigen Histopathologen beurteilt wurden, histologisch bestätigt (bzw. nicht bestätigt).

Patienten mit laBCC, welche eine nach RECIST 1.0 messbare Erkrankung aufwiesen, erhielten zur Kontrolle des Therapieansprechens zusätzlich eine regelmäßige Schnittbildgebung, welche durch ein weiteres IRF bewertet wurde.

Overall Clinical Response und die Response nach RECIST wurden zu einem Endergebnis zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Zusammengesetzte Ansprechkriterien für Patienten mit laBCC

Klinisches Ansprechen	RECIST Ansprechen	Klinisches + RECIST Ansprechen
Ansprechen	Nicht-PD	Ansprechen ^a
SD	CR oder PR	Ansprechen ^a
SD	SD	SD
PD	alle	PD ^b
Alle	PD	PD ^b

CR=Komplettes Ansprechen; PD= Fortschreitende Erkrankung; PR= Teilweises Ansprechen; RECIST= Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; SD=Stabile Erkrankung.

^a Bei Patienten, welche ein klinisches Ansprechen erreicht haben, wird eine histologische Analyse der Biopsien für die finale Beurteilung von CR oder PR verwendet. Fälle von Ansprechen müssen mindestens 4 Wochen nach initialer Dokumentation bestätigt werden. Hierzu kann ein nicht geplantes Tumorassessments zu einem 4-Wochen-Intervall stattfinden. Nachfolgende Tumorassessments können, beginnend mit diesem Zeitpunkt, in 8-Wochen-Intervallen wiederaufgenommen werden.

^b Bei einstimmiger Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung durch die Prüfarzte sollte die Behandlung mit GDC-0449, falls die Prüfarzte der Ansicht sind, dass der Patient weiterhin von der Behandlung profitiert, fortgesetzt und der Patient zum nächsten Tumorassessmentszeitpunkt reevaluiert werden.

Für Patienten mit smBCC erfolgte die Beurteilung des Ansprechens ausschließlich nach den RECIST-Kriterien 1.0 durch ein IRF.

Kam es zu einem Therapieansprechen, so wurde dieses histopathologisch bestätigt (ebenfalls durch ein IRF).

Tabelle 4-4: Gesamtansprechen für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprechen in Ziel- und Nicht-Zielläsionen mit oder ohne Auftreten neuer Läsionen

Zielläsionen	Nicht-Zielläsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	unvollständiges Ansprechen/SD	Nein	PR
PR	Nicht-PD	Nein	PR
SD	Nicht-PD	Nein	SD
PD	Alle	Ja oder Nein	PD
Alle	PD	Ja oder Nein	PD
Alle	Alle	Ja	PD

CR=Komplettes Ansprechen; PD= Fortschreitende Erkrankung; PR= Teilweises Ansprechen; SD=Stabile Erkrankung.

Quelle: [9]

Roche sieht den Endpunkt IRF-bewertetes ORR für das seltene laBCC und das sehr seltene smBCC als patientenrelevanten Endpunkt an.

Patientenrelevanz von ORR

Da ein Basalzellkarzinom zumeist im Kopfbereich entsteht, ist es somit auch direkt für die Umgebung wahrnehmbar. Daraus ergibt sich für den Patienten eine ganz andere Wahrnehmung als z. B. bei einem Lungen-Karzinom, bei dem der Tumor u.U. durch Beschwerden wie Hustenreiz oder Bluthusten indirekt bemerkbar, aber dennoch nicht unmittelbar „begreifbar“ und sichtbar ist. Dies ist nicht nur beim laBCC der Fall: auch Patienten in metastasierter Situation weisen oftmals noch einen sichtbaren Primarius auf, welcher per se die Kriterien eines lokal fortgeschrittenen BCC erfüllen würde. Während sich andere Tumoren v.a. durch indirekte Symptome bemerkbar machen und des öfteren gar nicht direkt „erfühlbar“ sind, ist das Basalzellkarzinom v.a. visuell, palpatorisch und meist auch olfaktorisch erfahrbar. Daher ist die visuelle Komponente in Form von Fotografien sowohl in den Kriterien der ORR ein unabdingbarer Beurteilungsfaktor, als auch für den betroffenen Patienten: er kann die Vismodegib-Wirkung an den äußerlich sichtbaren Läsionen rasch erkennen, sehen und fühlen, Der Tumorrückgang geht einher mit einem Rückgang von Beschwerden wie Schmerzen, Nässen, Blutung (mögliche Komplikation: Anämie) und Superinfektionen (mögliche Komplikation: Sepsis). Ulzerierte Tumoren reepithelisieren unter Therapie zumeist im Verlauf – allein dies stellt für den Patienten bereits eine deutliche Besserung des Krankheitsgeschehens dar („In patients who have locally advanced basal-cell carcinoma with large, symptomatic lesions, the usefulness of local control in improving quality of life should not be underestimated.“ [1]).

Selbst wenn die Therapie abgesetzt werden sollte, bleiben die angeführten Symptome über einen längeren Zeitraum hinweg deutlich gelindert. Auch in einigen Lokalisationen von Fernmetastasen ist die Response für die Patienten erfahrbar: so sind Lymphknotenmetastasen oft tastbar, so dass das Therapieansprechen ebenfalls palpabel ist; ein Rückgang von Lungenmetastasen kann Hustenreiz und Hämoptysen zum Verschwinden bringen, und auch der Rückgang von tumorbedingten Schmerzen ist durch den Patienten unmittelbar erfahrbar. Schrumpfen der äußerlich sichtbare Tumor bzw. die palpablen Lymphknotenmetastasen, so kann der Patient auch den – bei anderen soliden Tumoren doch abstrakten – Tumorrückgang plastisch nachvollziehen. Dies ist ein weiterer, für den erkrankten Patienten positiver psychologischer Aspekt. Viele aBCC- Patienten weisen zudem eine depressive Komponente mit sozialen Rückzugstendenzen und Vermeidungsverhalten auf. Bei Tumoransprechen ist hier auch eine Reduktion der Rückzugstendenzen zu beobachten, was eine erhebliche Entlastung für den Patienten und sein näheres soziales Umfeld darstellt. Damit ist ebenso eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten. Die ORR ist nicht zuletzt auch deshalb patientenrelevant, weil große und evtl. auch verstümmelnde Operationen vermieden werden können oder zunächst nicht resezierbare Tumoren/Metastasen auf Vismodegib ansprechen und im Verlauf durch Tumorschrumpfung operabel und damit kurabel werden.

Somit ist das Tumoransprechen ein multidimensionales patientenrelevantes Geschehen.

Die unmittelbare Relevanz der ORR für den Patienten wird auch bei der Betrachtung der Bilder der Publikationen der Phase I und der pivotalen Phase II (ERIVANCE) Studie im New England Journal of Medicine deutlich [22, 23].

laBCC:

Die beurteilten Einzelkomponenten, welche in die ORR beim laBCC einfließen, sind allesamt in besonderem Maße relevant für den Patienten.

Die Größenausdehnung des Tumors kann mittels standardisierter Fotografie sehr gut ermittelt werden. Der Prüfarzt kann die Läsion zwar von allen Seiten und Winkeln einsehen und zusätzlich einen Palpationsbefund erheben – diese Beurteilungen jedoch lassen sich nicht ausreichend standardisiert abbilden. Diese Zusatzinformationen könnten daher auch zu Abweichungen zwischen dem Investigators Assessment und dem IRF Assessment geführt haben.

Die Ulzeration, also die „Tumorstunde“, findet sich beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom sehr oft. Damit einhergehend nässen diese Tumoren und sind regelmäßig bakteriell superinfiziert. Für den Patienten ist dies eine sehr belastende Komponente. Die Ausdehnung der Ulzeration kann ebenfalls gut mittels standardisierter Fotografie erfasst werden. Zusatzinformationen darüber, wie stark der Tumor nässt oder blutet und wie sehr er evtl. auch riecht, lassen sich ebenfalls nicht standardisiert abbilden und könnten ebenfalls zu Abweichungen zwischen dem Investigators Assessment und dem IRF geführt haben.

Daneben fließen die Entstehung neuer Tumoren unter Therapie und – bei radiologisch messbarem Tumorbefund – die Bewertung nach RECIST in die Gesamtbeurteilung mit ein.

Durch diesen „Mehrkostenendpunkt“ lässt sich das Ansprechen insbesondere eines laBCC bestmöglich darstellen.

Die ORR ist beim laBCC von besonderer Wichtigkeit, da sich neue Therapieoptionen auch bei bereits teilweisem Tumoransprechen eröffnen: so kann z. B. strukturschonend bzw. ohne Verstümmelung operiert werden.

Die ORR bildet die Linderung der tumorbedingten Symptome indirekt mit ab.

Da durch lokaltherapeutische Verfahren wie Wundmanagement in den messbaren Komponenten weder SD, PR noch CR erreicht werden können, sind diese Endpunkte nur durch eine (zielgerichtete) Tumorthherapie erreichbar. Allenfalls könnten die Sekretion, der Fötus und die bakterielle Superinfektion durch eine begleitende Therapie zusätzlich gemildert werden.

Die EMA bestätigt, dass für Patienten mit laBCC diejenigen Endpunkte von unmittelbarer Patientenrelevanz sind, die einen dauerhaften Tumorrückgang bzw. einen klinisch relevanten Rückgang entstellender Tumore messen. Dies beinhaltet auch, dass zuvor nicht resezierbare Tumoren operabel werden könnten oder ein Tumorprogress deutlich verzögert werden könnte. Selbst wenn, wie oben beschrieben, nicht alle Dimensionen eines Tumoransprechens in den Composite Endpoint einfließen, so berücksichtigt der zusammengesetzte Endpunkt doch wesentliche, gut erfassbare Komponenten. Insbesondere die standardisierten digitalen Fotos können zeigen, dass genau dies in der ERIVANCE Studie der Fall ist.

ORR ist bei laBCC Patienten daher auch nach Meinung der EMA ein patientenrelevanter und messbarer Endpunkt [24].

smBCC:

Die ORR ist für die Indikation smBCC besonders relevant, weil dieser Endpunkt die Patienten mit partieller Remission und kompletter Remission zusammenfasst. Patienten mit einem smBCC befanden sich bislang in einer hoffnungslosen Lage: es existierte keinerlei Standardtherapie, die ihr Leiden aufhalten konnte, geschweige denn ihr Überleben verlängern konnte. Insofern ist bei einem systemischen Tumorleiden bereits die Stabilisierung des Befundes als Erfolg einzuschätzen und damit relevant.

Bislang existiert für diese Tumorentität keine verfügbare Standardtherapie, allenfalls Fallberichte oder Fallsammlungen, in denen unterschiedliche Chemotherapieregimes Anwendung fanden. Es ist keine Spontanremission eines smBCC bekannt. Auch eine supportive Therapie kann das Tumorwachstum nicht beeinflussen.

Daher sind PR und CR dem Prüfmedikament Vismodegib zuzuordnen – dies bedeutet, dass die ORR den relevanten Endpunkt darstellt.

Warum ist die ORR in einarmigen Studien so gut interpretierbar?

Die EMA empfiehlt für exploratorische Phase-II-Studien explizit die Erhebung der ORR nach internationalen Standards (RECIST) [25]. Sind die betreffenden Studien einarmig, wird die Erhebung der ORR als primärer Endpunkt befürwortet („may be reported as primary outcome measure“). Ein externer Review des Tumoransprechens wird ausdrücklich empfohlen. Die Patientenrelevanz speziell dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität wird mit dem Fehlen von Spontanremissionen begründet. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt seien daher auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar [26].

Die FDA beurteilt es folgendermaßen: Sofern es bei Tumorerkrankungen bisher keine verfügbaren Therapien gibt und der erhebliche Tumorrückgang der Prüfmedikation zugeordnet werden kann, hat auch die FDA ORR als möglichen Endpunkt empfohlen. Die ORR ist gemäß FDA definiert als die Summe der Patienten mit partieller und kompletter Remission. Daher kann in dieser Situation ORR auch als Maß für die Antitumoraktivität der Therapie auch in einer einarmigen Studie evaluiert werden [21]. Es ist wichtig, dass standardisierte und prädefinierte Kriterien für die Response-Definition verwendet werden. Zudem sollten IRF für die Bewertung eingesetzt werden, um Verzerrungsmöglichkeiten zu minimieren.

IRF-bewertetes Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) als Morbiditätsendpunkt

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache.

Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da auch die Therapieentscheidung in der Onkologie von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und das progressionsfreie Überleben häufig das Kriterium für die Trennung der Therapielinien in der Onkologie darstellt. Die optimale Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und wäre nach Auffassung von Roche im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.

Auch die EMA sieht die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevant per se an. Eine Verzögerung des Krankheitsprogresses verzögert die Verschlimmerung von Symptomen und die Notwendigkeit eines Therapiewechsels, der in der Regel durch einen Progress entsteht [27].

Bei PFS handelt es sich jedoch um einen Time-to-Event-Endpunkt. Time-to-event-Endpunkte sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in der Onkologie zu variabel [21], so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in dem vorliegenden Dossier mittels des etablierten und validierten Instruments SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) dargestellt (ERIVANCE Studie).

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der auch bei Hauterkrankungen schon den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat [28].

Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen in acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) und misst das subjektive Befinden des Patienten und evaluiert direkt seine körperliche, soziale oder emotionale Funktionsfähigkeit, sowie sein physisches und psychisches Wohlbefinden [29].

In der STEVIE-Studie wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Skindex-16 gemessen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten folgender unerwünschter Ereignisse werden in diesem Dossier dargestellt:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 , Grad 3, Grad 4 und Grad 5
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten mit laBCC oder smBCC) in der ERIVANCE-Studie. Die Raten dieser häufigen unerwünschten Ereignisse der ERIVANCE-Studie wurde entsprechend, falls im jeweiligen CSR bzw. DSMB Outputs abgebildet, auch für die Studien SHH4811g (US-EAP), MO25616 (STEVIE) und SHH3925g (Phase I) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse sind ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

Sicherheitsendpunkte in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Mit der Auswertung mittels Raten ist zudem eine weniger verzerrungsanfällige Analyse in einem einarmigen Studiendesign gewählt (anders als z. B. Time to event).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber BSC nur einarmige Studien herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I sind gemäß der in Tabelle 4-41 dargestellten Prüfkriterien sehr heterogen. Aufgrund der unterschiedlichen Belastbarkeit der vier Studien wurde auf einen Pooling-Ansatz verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Um die Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren zu überprüfen, sollen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Folgende Sensitivitätsanalysen werden im Ergebnisteil berichtet:

- Die Beurteilung des Zusatznutzens von Vismodegib erfolgt auf Basis der Ergebnisse der final-konfirmatorischen Analyse (26. November 2010). Als Sensitivitätsanalyse werden für die Wirksamkeitsendpunkte in der ERIVANCE-Studie die Daten zum 6-Monats-Update, zum 12-Monats-Update, zum 18-Monats-Update und zum 24-Monats-Update betrachtet.
- Die final-konfirmatorische Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie ERIVANCE auf Grundlage der Efficacy-Evaluable Population (siehe Anhang 4-F). Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der „All-Treated-“, sowie der „Tissue-confirmed-Population“ des final-konfirmatorischen Datenschnittes (siehe Anhang 4-F) berichtet.

- Die Beurteilung des Ansprechens wurde von einem unabhängigen Komitee (independent review facility, IRF) durchgeführt. Als Sensitivitätsanalysen wurden die IRF-bewertete Dauer des Ansprechens und das vom Prüfarzt beurteilte Ansprechen, Complete Response, Partial Response, Stable Disease und Progressive Disease sowie Duration of Response jeweils für alle Datenschnitte und alle Studien betrachtet.
- Die Beurteilung des PFS wurde von einem unabhängigen Komitee (independent review facility, IRF) durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse wurde das vom Prüfarzt beurteilte PFS aller Studien betrachtet.

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-Regressionsanalysen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von

Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Wirksamkeit:

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich des Zusatznutzens von Vismodegib zu erhalten, werden folgende in der ERIVANCE-Studie präspezifizierte Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren analysiert:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (ORR: <65 und ≥ 65 ; alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte <40 , $40-64$, ≥ 65)
Im Schnitt erkranken in Deutschland Patienten mit Anfang 60 an einem Basalzellkarzinom. Mit steigender Gesamtinzidenz des BCC steigt jedoch auch die Zahl der Menschen, die sehr früh, das heißt bereits um das 40. Lebensjahr oder gar früher, erstmals an BCC erkranken. Eine gesonderte Betrachtung der <40 -Jährigen bei einigen Wirksamkeitsendpunkten erscheint daher gerechtfertigt [30].
Aus regulatorischen Gründen ist es zudem üblich, den Effekt einer Therapie bei jüngeren und älteren Patienten zu betrachten. Die europäische Zulassungsbehörde fordert ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren und sehr alten Patienten Die Altersgrenze ist von der EMA bei 65 Jahren festgesetzt mit besonderer Betonung auf einer ausreichend großen Population auch über 75-jähriger [31, 32].
- ECOG Performance Status (0,1,2)
Der Allgemeinzustand gilt als prognostischer Faktor für onkologische Erkrankungen [33]
- Region (US, Non-US)
In der ERIVANCE-Studie erfolgte eine Stratifikation nach den geographischen Regionen US und Non-US. Generell versucht ein Studienprotokoll über die Definition von diagnostischen Standards und klaren Regeln für die Begleittherapie sowie mit der genauen Definition von Dosierungen und Verabreichung von Standardtherapie und experimenteller Therapie, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Trotz allem können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt unterscheiden und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien beeinflussen.
- Rasse
Diese Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da alle Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Kaukasier waren. Der Grund hierfür ist, dass hauptsächlich Kaukasier an BCC und damit auch an laBCC und smBCC erkranken.
- Ethnie
Diese Subgruppenanalyse wird ebenfalls nicht gesondert aufgeführt, da aufgrund der geringen Fallzahlen in der ERIVANCE-Studie in den Kategorien Hispanisch/Latino ($n=2$) und nicht berichtet ($n=1$) eine separate Analyse nicht sinnvoll erscheint.

- Anzahl Läsionen zu Beginn (1, 2, 3, >3)
Die Anzahl der Läsionen stellt einen prädiktiven Faktor für das aggressive Verhalten des Basalzellkarzinoms dar [34].
- Gorlin-Goltz/Non-Gorlin-Goltz:
In der Zulassungsstudie für Vismodegib befanden sich unter den als laBCC eingeordneten Patienten auch Patienten mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom, die den Einschlusskriterien für laBCC entsprachen. Die Diagnose „Gorlin-Goltz“ stellte keinen Ausschlussgrund in der Studie dar, da sich das Gorlin-Goltz-assoziierte BCC grundsätzlich ähnlich verhält wie das sporadische BCC [35, 36].
Gorlin-Goltz wird nicht als Effektmodifikator betrachtet. Vismodegib wird bei Gorlin-Goltz-Patienten nicht unterschiedlich verstoffwechselt. Dementsprechend ist die gleiche klinische Wirksamkeit zu erwarten. Neben der biologischen Rationale, die keinen Unterschied zwischen sporadischem BCC und Gorlin-Goltz-assoziiertem BCC erwarten lässt, zeigen auch die Wirksamkeitsdaten keine relevanten Unterschiede. Die Konfidenzintervalle überlappen und die sehr geringen Fallzahlen machen numerisch zufällige Abweichungen wahrscheinlich.
Diese Subgruppenanalyse war nicht präspezifiziert; sie wurde im Laufe des Zulassungsprozesses gesondert betrachtet [37].

Unerwünschte Ereignisse:

Hinsichtlich der Sicherheit von Vismodegib wurden die folgenden Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die ERIVANCE-Studie, die STEVIE-Studie, die US-EAP-Studie und die Phase I-Studie analysiert:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (<65, ≥65)
- ECOG Performance Status (0,1,2)
- Rasse: Diese Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da alle Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) weiß waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

¹⁰ Glenn AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

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

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

Da nur einarmige Studien in der Indikation vorliegen, können keine indirekten Vergleiche in der Indikation durchgeführt werden.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen (Stand 08.07.2013).

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

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
n.a.	n.a.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

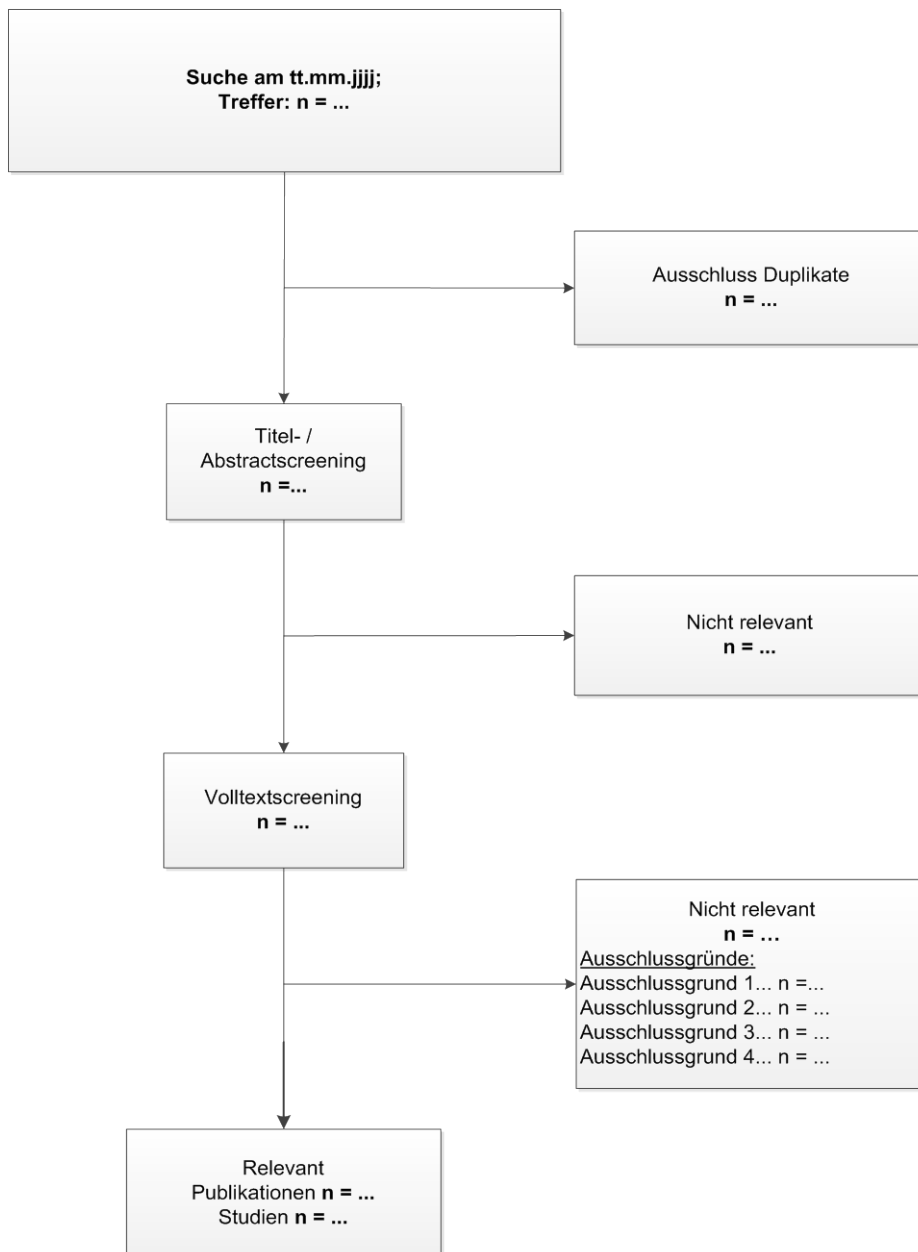


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da die Erstzulassung von Vismodegib im für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebiet laBCC und smBCC zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung international länger als 12 Monate zurückliegt, war eine Literaturrecherche zum Wirkstoff nach den Vorgaben der VerFO [19] erforderlich.

Nachfolgend ist das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT zu Vismodegib (Recherche 1a, vgl. Anhang 4-A) in den beiden Indikationen laBCC und smBCC dargestellt.

Die Angaben zur Durchführung der Recherchen, inklusive der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen, finden sich in Anhang 4-A.

RCT zu Vismodegib

Bei der Sichtung von Abstracts und Volltexten kamen folgende, auf den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten allgemeinen Ein-/Ausschlusskriterien basierenden spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien zum Einsatz:

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1a nach RCT)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt oder Erwachsene Patienten mit mBCC ^a	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Vismodegib 150 mg Hartkapsel Monotherapie einmal täglich oral (zugelassene Formulierung und Dosierung) (Erivedge, GDC 0449, Ro 5450815, RG3616)	E2	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Vismodegib	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (ORR) ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp	RCT	E6	Nicht randomisierte und/oder unkontrollierte Studien, Case Reports	A6
Publikationstyp	Nur Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	E7	Poster und Abstracts, Review-/Newsartikel	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	E9	Andere Sprachen	A9
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>				

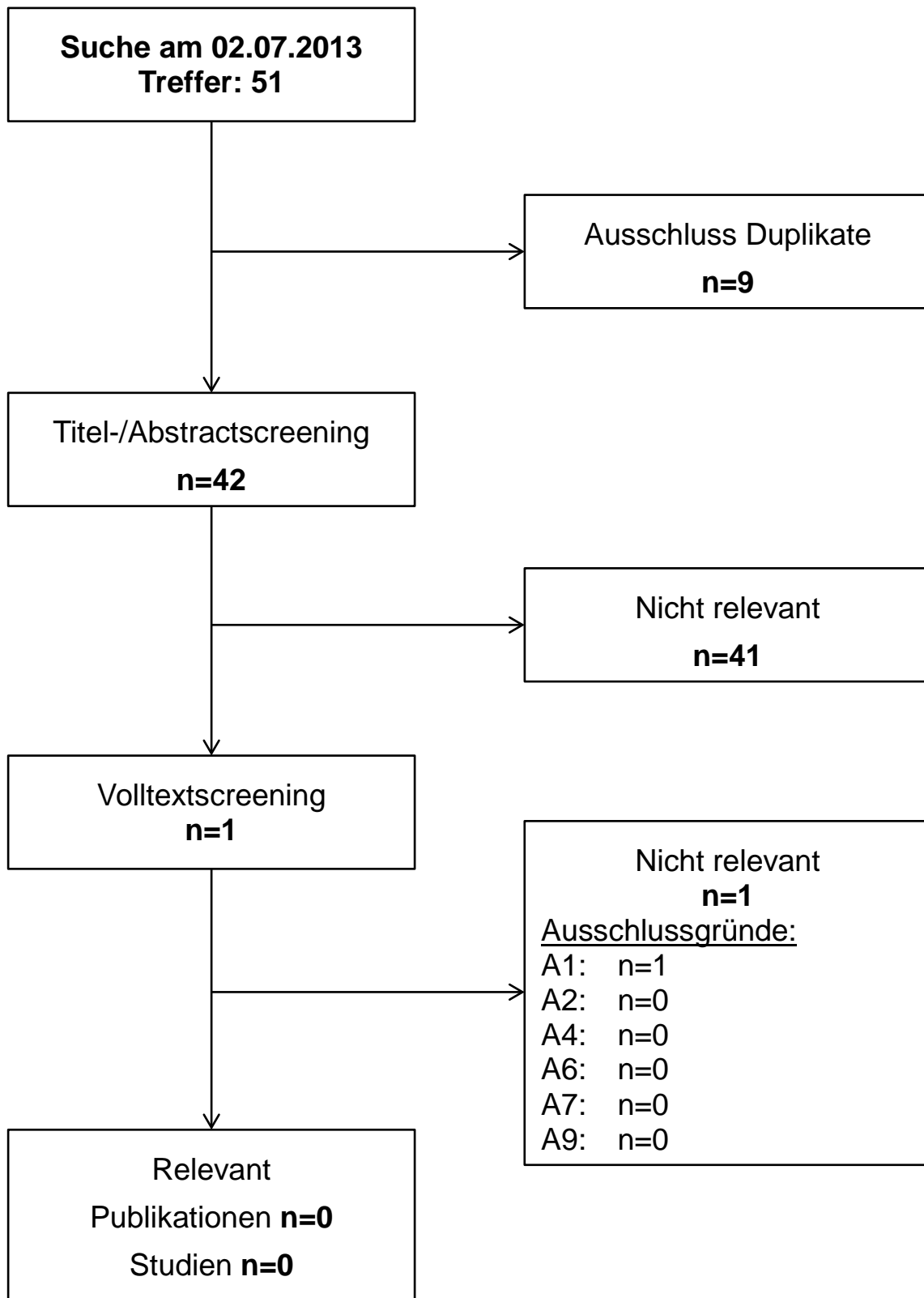


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder mBCC (Stand 02.07.2013)

Die am 02.07.2013 (Datum des letzten Updates) durchgeführte Recherche erzielte insgesamt 51 Treffer, davon wurden 9 als Dubletten aussortiert. Die übrigen 42 wurden zunächst anhand des Abstracts evaluiert; ein Artikel wurde anschließend anhand des Volltextes evaluiert.

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC identifiziert. Die einzige im Volltext betrachtete Quelle musste aufgrund der falschen Patientenpopulation (Ausschlusskriterium A1) ausgeschlossen werden (siehe Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das

zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: 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.
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Tabelle 4-12: 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, weitere Basisdaten projektabhängig
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nicht zutreffend, da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
n.a.	n.a.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

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

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
n.a.	

Nicht zutreffend, da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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, da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
n.a.	n.a.				

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
n.a.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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)
n.a.	

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der+ Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen (Stand: 08.07.2013).

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

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
n.a.	n.a.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

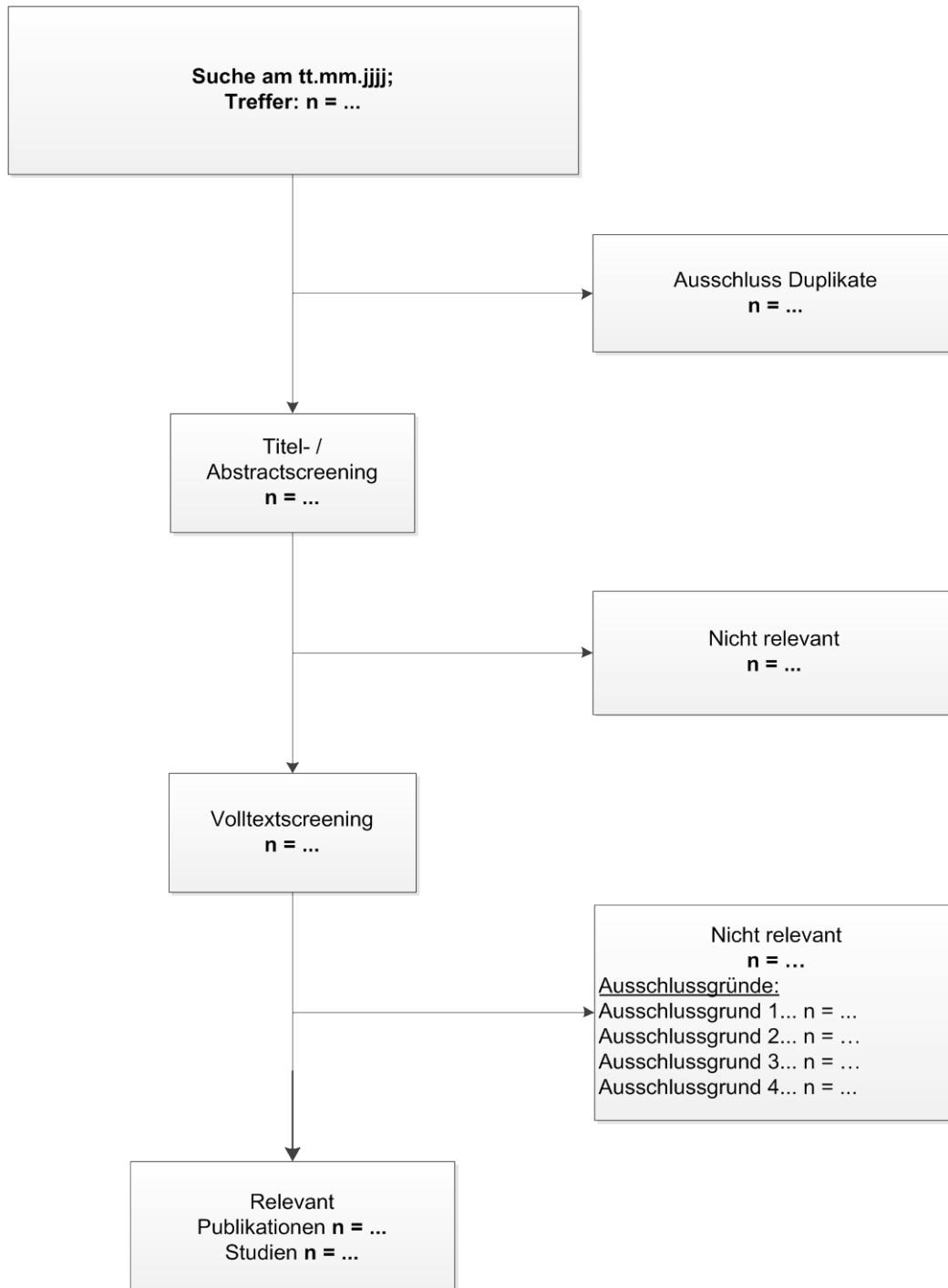


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da die Erstzulassung von Vismodegib im für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebiet laBCC und smBCC zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung international länger als 12 Monate zurückliegt, war eine Literaturrecherche zum Wirkstoff nach den Vorgaben der VerFO [19] erforderlich.

Nachfolgend ist das Flussdiagramm für die Recherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien zu Vismodegib (Recherche 1b; vgl. Anhang 4-A) in den beiden Indikationen laBCC und smBCC dargestellt.

Die Angaben zur Durchführung der Recherchen, inklusive der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen, finden sich in Anhang 4-A.

Nicht randomisierte vergleichende Studien zu Vismodegib

Bei der Sichtung von Abstracts und Volltexten kamen folgende, auf den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten allgemeinen Ein-/Ausschlusskriterien basierenden spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien zum Einsatz:

Tabelle 4-25: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1b nach nicht randomisierten vergleichenden Studien)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt oder Erwachsene Patienten mit mBCC ^a	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Vismodegib 150 mg Hartkapsel Monotherapie einmal täglich oral (zugelassene Formulierung und Dosierung) (Erivedge, GDC 0449, Ro 5450815, RG3616)	E2	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Vismodegib	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (ORR) ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp	Alle Studientypen mit mind. einem Kontrollarm	E6	Nicht vergleichende Studien, Case Reports	A6
Publikationstyp	Nur Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	E7	Poster und Abstracts, Review-/Newsartikel	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	E9	Andere Sprachen	A9
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

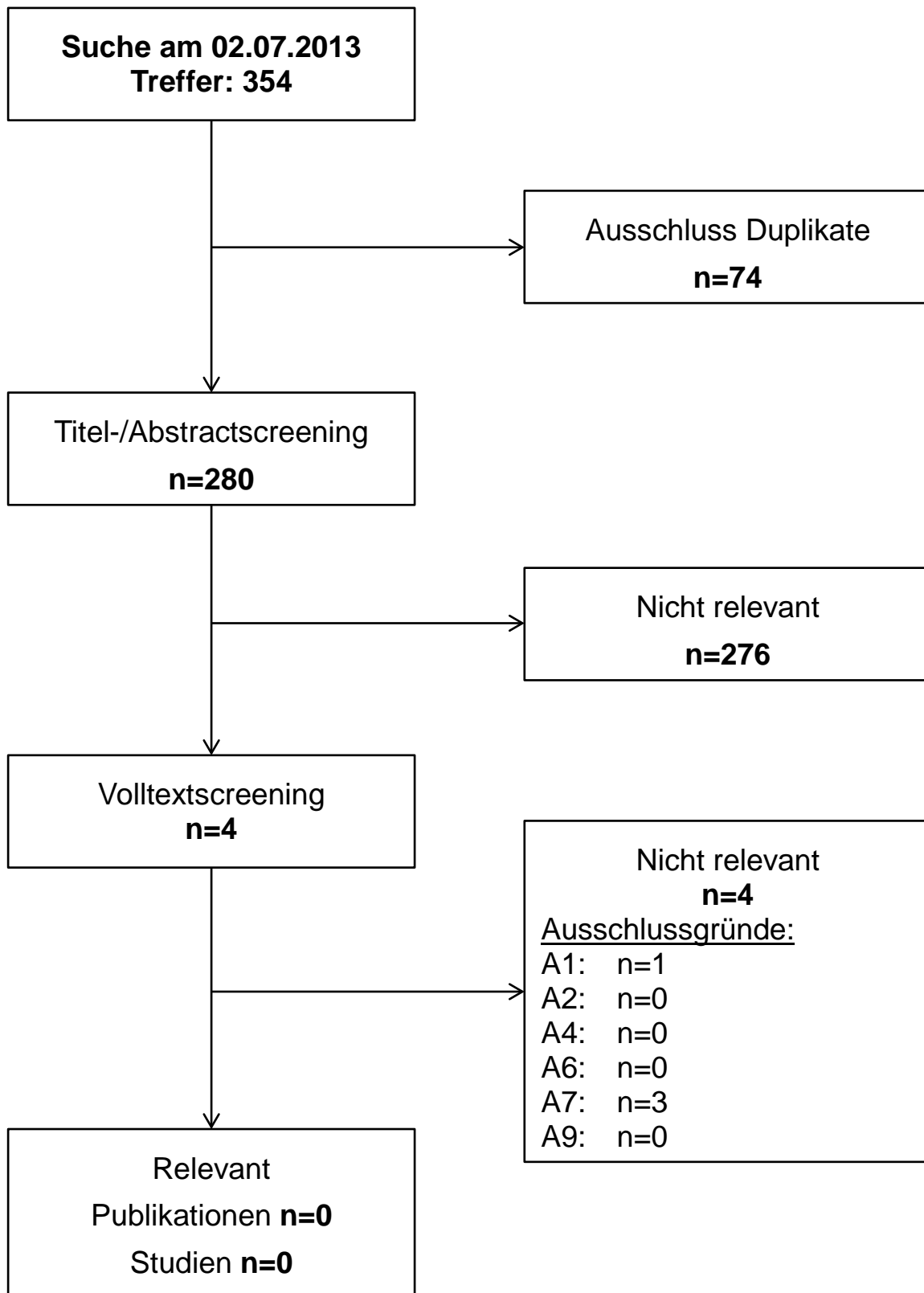


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder mBCC (Stand 02.07.2013)

Die am 02.07.2013 (Datum des letzten Updates) durchgeführte Recherche erzielte insgesamt 354 Treffer, davon wurden 74 als Dubletten aussortiert. Die übrigen 280 wurden zunächst anhand des Abstracts und 4 nicht sofort ausgeschlossene anschließend anhand des Volltextes evaluiert.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und mBCC identifiziert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-26: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-

therapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-27: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
n.a.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

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, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC vorliegen.

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.

Es konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden, die den in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 spezifizierten Kriterien entsprechen. Sämtliche Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie BSC basieren auf den im folgenden Abschnitt dargestellten weiteren Untersuchungen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 08.07.2013)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SHH4476g (ERIVANCE)	ja	laufend (keine Rekrutierung)	Studienbeginn: Februar 2009; Final- konfirmatorischer Datenschnitt November 2010 Datenschnitte November 2011 und Mai 2012 Geplantes Studienende Februar 2014	Vismodegib, 150 mg/d
MO25616 (STEVIE)	nein	laufend	Studienbeginn: Juni 2011 Geplantes Studienende: Januar 2016	Vismodegib, 150 mg/d
SHH4811g (US-EAP; Expanded Access SHH4476g)	nein	abgeschlossen	Studienbeginn: Mai 2010; Studienende: April 2012	Vismodegib, 150 mg/d
SHH3925g (Phase I)	nein	abgeschlossen	Studienbeginn: April 2007; Studienende: November 2009	Vismodegib, 150 bzw. 270 bzw. 540 mg/d (alte Formulierung) Vismodegib, 150 mg/d (neue Formulierung)
SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH4610g)	nein	laufend	Studienbeginn: September 2009; Geplantes Studienende: Dezember 2013	Vismodegib, 150 mg/d
SHH4593g	nein	abgeschlossen	Studienbeginn : November 2010; finaler Datenschnitt für primären Endpunkt: März 2012; Studienende: Juli 2012	Vismodegib, 150 mg/d in Kombination mit Rosiglitazon oder oralen Kontrazeptiva
SHH4610g	nein	abgeschlossen	Studienbeginn : September 2009; Studienende: Oktober 2010	Vismodegib, 150 mg/d und Vismodegib, 150 mg/3x

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				wöchentlich und Vismodegib, 150 mg/1x wöchentlich (1:2:2)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SHH4437g	Die Studie SHH4437g ist eine laufende Studie ohne präspezifizierte Datenschnitte. Es liegen daher keine Zwischenauswertungen vor, die in dem vorliegenden Dokument berichtet werden könnten.
SHH4593g	In der Studie werden die Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und Rosiglitazon bzw. Vismodegib und oralen Kontrazeptiva untersucht. Das Ziel der Studie entspricht nicht der Fragestellung des Dossiers zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vismodegib in der Monotherapie (entsprechend der Fachinformation).
SHH4610g	In dieser Phase I Studie wurde lediglich ein Patient in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet mit Vismodegib in der richtigen Indikation mit der richtigen Dosierung und Formulierung behandelt. Auf eine separate Auswertung dieses Patienten wurde verzichtet, da ein Patient die Gesamtbewertung von Vismodegib nicht beeinflusst.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar. dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

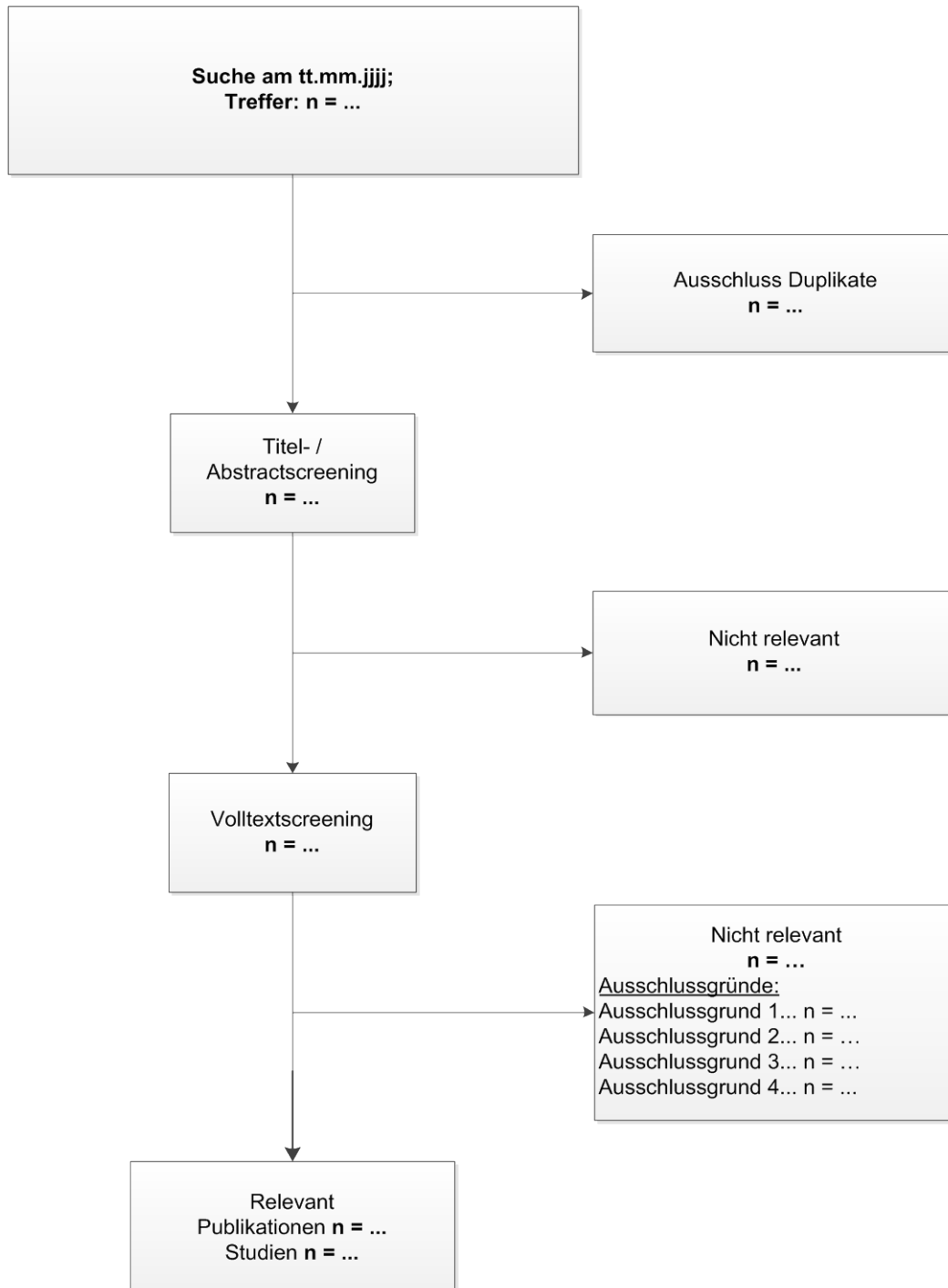


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da die Erstzulassung von Vismodegib im für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebiet laBCC und smBCC zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung international länger als 12 Monate zurückliegt, war eine Literaturrecherche zum Wirkstoff nach den Vorgaben der Verfo [19] erforderlich.

Nachfolgend ist das Flussdiagramm getrennt für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Vismodegib (Recherche 1c; vgl. Anhang 4-A) sowie für die Recherche nach Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC in den beiden Indikationen laBCC und smBCC (Recherchen 2a und 2b; vgl. Anhang 4-A) dargestellt.

Die Angaben zur Durchführung der Recherchen, inklusive der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen, finden sich in Anhang 4-A.

Studien und weiterführende klinische Evidenz zu Vismodegib

Die am 02.07.2013 (Datum des letzten Updates) durchgeführte Recherche erzielte insgesamt 354 Treffer, davon wurden 74 als Dubletten aussortiert. Die übrigen 280 wurden zunächst anhand des Abstracts evaluiert, 19 nicht sofort ausgeschlossene anschließend anhand des Volltextes. Dabei kamen folgende, auf den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten allgemeinen Ein-/Ausschlusskriterien basierenden spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien zum Einsatz:

Tabelle 4-33: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Vismodegib (Recherche 1c nach weiteren Untersuchungen)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt oder Erwachsene Patienten mit mBCC ^a	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Vismodegib 150 mg Hartkapsel Monotherapie einmal täglich oral (zugelassene Formulierung und Dosierung) (Erivedge, GDC 0449, Ro 5450815, RG3616)	E2	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Vismodegib	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (ORR) ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp	Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	E6	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe	A6
Publikationstyp	Nur Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	E7	Poster und Abstracts, Review-/Newsartikel	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	E9	Andere Sprachen	A9
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

Nachfolgendes Flussdiagramm illustriert den Verlauf der Recherche:

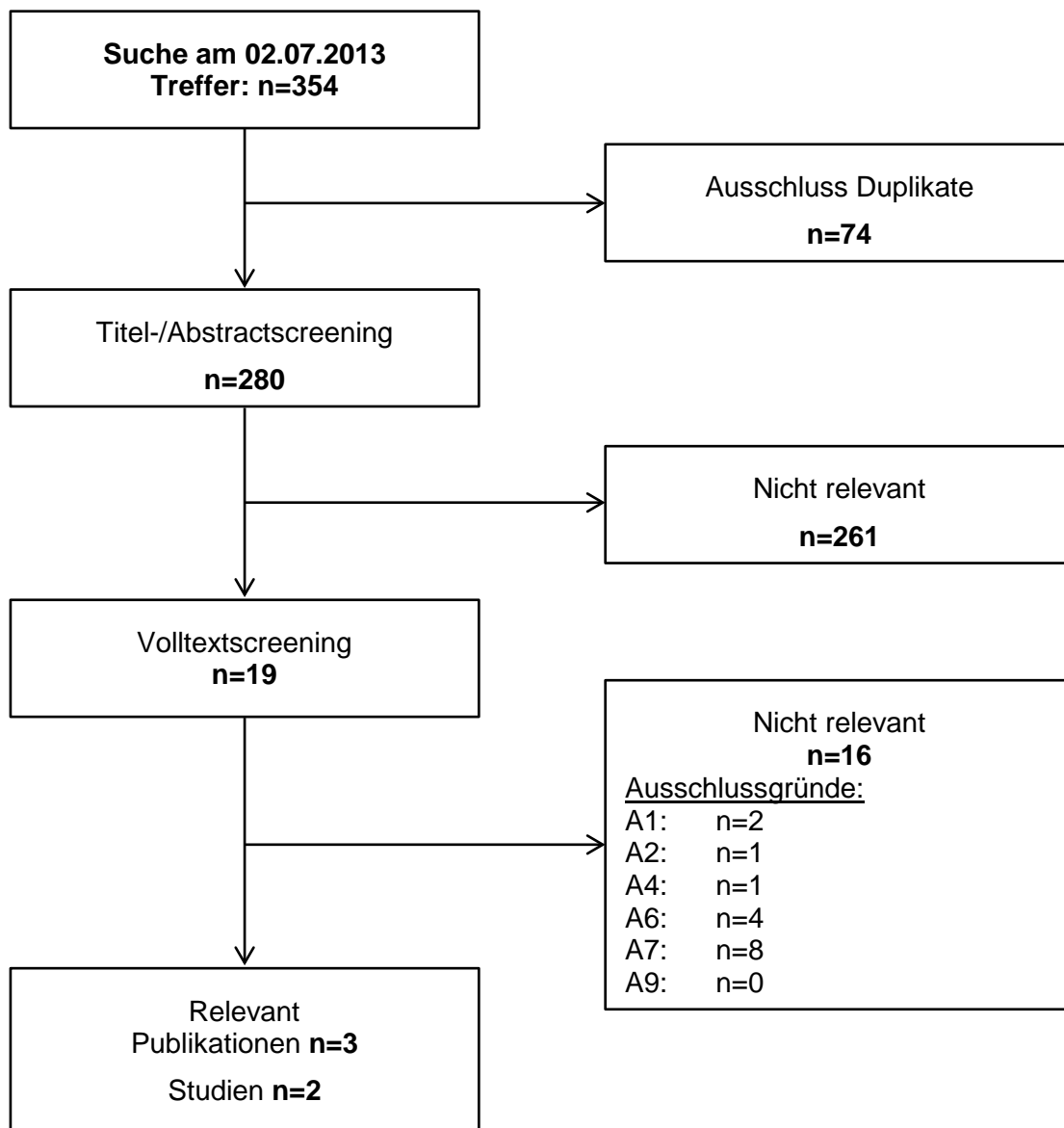


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanten Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC oder smBCC (Stand 02.07.2013).

Es konnten insgesamt drei relevante Publikationen identifiziert werden, die alle Einschlusskriterien erfüllen. Dabei handelt es sich um die offizielle Publikation der pivotalen Studie von Vismodegib (ERIVANCE-Studie) und um zwei Publikationen zur Phase-I-Studie SHH3925g.

Klinische Evidenz zu Best Supportive Care (BSC)

Bei den Indikationen laBCC und smBCC handelt es sich im Hinblick auf die Generierung von Evidenz um eine besondere Situation. Auch wenn es sich bei BCC um eine der häufigsten Krebsarten handelt, so stellen die Indikationen laBCC seltene und smBCC extrem seltene Krankheitsbilder dar:

- laBCC: Da die Erkrankung nur sehr langsam voranschreitet, existieren in frühen Stadien in der Regel gute Behandlungsmöglichkeiten. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Patientenpopulation, die in dieses Stadium kommt sehr klein ist. Dies bestätigen entsprechende epidemiologische Schätzungen (1586 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2013, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).
- smBCC: Bei BCC handelt es sich um eine onkologische Erkrankung, die nur sehr selten metastasiert. Es existieren in der Literatur nur Einzelfallberichte. Es kann deshalb angenommen werden, dass diese Patientenpopulation sehr klein ist. Dies bestätigen die epidemiologischen Schätzungen (210 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2013, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

Konsequenz für die Evidenzgenerierung: Die Prävalenz von laBCC bzw. smBCC ist mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar. Dadurch ist die Generierung von Evidenz stark erschwert und Denkmodelle aus Orphan-Indikationen zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung müssen in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit mit diesen kleinen Populationen umzugehen, wurde in der Studie ERIVANCE gewählt. Es handelt sich dabei um eine einarmige Studie. Durch den im Dossier durchgeführten historischen Vergleich von Vismodegib versus BSC ergibt sich ein Evidenzgrad der einer retrospektiv vergleichende Studie entspricht (s. auch [38]). Damit ein solcher historischer Vergleich als überzeugend gelten kann, müssen verschiedene Randbedingungen erfüllt sein [38], da verzerrungsminimierende Aspekte wie Randomisierung und Verblindung in diesem Fall nicht möglich sind.

- i. Objektive Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden kann
- ii. Sehr großer Behandlungseffekt (und damit kleiner p-Wert für den – Vergleich der aktiven Behandlung mit der historischen Kontrolle)
- iii. Mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Baseline-Charakteristika sind berücksichtigt
- iv. Wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien vorhanden

Ad (i) Für diese Erkrankung sind keine Spontanremissionen bekannt [6] und die Patienten sind austherapiert, so dass der Endpunkt ORR sehr verlässlich vorhergesagt werden können. Grundsätzlich könnte OS auch verlässlich vorhergesagt werden, jedoch nicht als Time-to-Event Endpunkt in einem einarmigen Studiendesign.

Ad (ii) Als Annahme wurden 20% Remissionen bei laBCC (10% bei smBCC) verwendet, was bezogen auf 0% Spontanremissionen ein sehr großer Behandlungseffekt ist.

Ad (iii) Mit den in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen- bzw. Effektmodifikatoren wurden die wichtigsten Einflussfaktoren identifiziert und im Design bzw. in der statistischen Analyse berücksichtigt, d. h. es wurden die Subgruppen ausgewertet.

Ad (iv) Das bestimmende Merkmal dieser Patientengruppe ist der Status der „Austherapiertheit“, d. h. es existieren keine gegen den Tumor gerichteten Therapiemöglichkeiten wie Operation, Strahlentherapie oder spezifische Medikamente mehr.

Damit existieren keine geeigneten aktiven Komparatoren. Es verbleiben (i) Placebo und (ii) Best Supportive Care (BSC). Vor dem Hintergrund der sehr seltenen Erkrankungen ist für die Designwahl der Zugewinn an Evidenz durch den zeitlich parallelen Vergleichsarm zu überprüfen:

Ad (i) Placebo wäre im Prinzip eine mögliche Vergleichstherapie ist aber vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und dem erwarteten Verlauf der Erkrankung (d. h. Fehlen von Spontanremissionen) evidenzbezogen kein Mehrwert. Gleichzeitig ist diese Option sowohl aus ethischen wie auch aus Praktikabilitätsgründen ein großes Problem hinsichtlich der Studiendurchführbarkeit, da die doppelte Zahl von (sehr seltenen) Patienten rekrutiert und von einer möglichen Placebo-Therapie überzeugt werden müsste.

Ad (ii) Best Supportive Care: Entspricht der aktuellen ärztlichen Praxis und lässt eine Vielzahl von eingesetzten unterstützenden Mitteln zu, für die alle gilt, dass sie „die [...] bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ gewährleistet. [5] Ein kuratives Behandlungsziel wird mit Best Supportive Care nicht verfolgt. Die zu erwartende geringe Wirksamkeit dieser supportiven Mittel in Verbindung mit der geringen Fallzahl, lässt bereits innerhalb des BSC-Armes für die Wirksamkeitsendpunkte keine verlässlichen Wirksamkeitsaussagen zu. Ist die Wirksamkeit von BSC nicht signifikant von Null verschieden (d. h. keine Wirkung) und damit erst recht nicht klinisch relevant, bräuchte ein solcher Arm im Hinblick auf den Evidenzgewinn wenig. Gleichzeitig stellt er ein großes Problem hinsichtlich der Studiendurchführbarkeit dar, da wiederum die doppelte Zahl von (sehr seltenen) Patienten rekrutiert werden müsste.

Konsequenz für das Design der Studie: Ein paralleler Kontrollarm erscheint unter den gegebenen Voraussetzungen für diese Indikationen nicht zielführend. Diese Sicht der Dinge wurde nach umfänglichen Diskussionen letztlich auch von den Zulassungsbehörden geteilt („The MPA stated that a randomised study would not provide more information about efficacy than the phase II study presented at the meeting, as the efficacy of vismodegib was clear and there would not be responses expected to placebo.“ [39], S. 34).

Gleichzeitig sind alle in der ICH E10 genannten Kriterien für einen überzeugenden Einsatz von externen historischen Kontrollen für die Indikationen laBCC bzw. smBCC erfüllt. Zudem ist ein Evidenzgewinn wegen des nicht-aktiven Kontrollarmes vor dem Hintergrund des sehr kleinen Patientenpools kaum zu erwarten. Es erscheint deshalb vernünftig, auf externe Untersuchungen zu einer möglichen Wirksamkeit der verschiedenen BSC-Therapien zurückzugreifen.

Konsequenz für das Dossier: Nach Abwägung aller Aspekte erscheint eine vollständige Auswertung der Literatur als externe historische Kontrolle als der in dieser Situation beste Weg zum Evidenzgewinn. Analog der Vorschläge aus der ICH E10 werden mehrere externe Kontrollen (d. h. Ergebnisse aus verschiedenen Studien/Publikationen) zu einer ‚kombinierten externen historischen Kontrolle‘, d. h. zu einem Gesamtschätzer kombiniert.

Best Supportive Care als historische externe Kontrolle

Die Wirksamkeit von BSC und die Belastbarkeit der ermittelten Wirksamkeitseffekte wurde für die Indikationen laBCC und smBCC getrennt bestimmt.

laBCC Studien und weiterführende klinische Evidenz zu BSC bei laBCC

Die am 03.07.2013 (letztes Update) durchgeführte Recherche (siehe Anhang 4-A) erzielte insgesamt 204 Treffer (ohne Dubletten). Diese wurden zunächst anhand des Titels bzw. Abstracts evaluiert und die nach Ausschluss verbleibenden 41 Publikationen im Anschluss im Volltext gesichtet. In Tabelle 4-34 sind die konkret gefassten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion zusammengefasst, in Abbildung 8 ist das Flussdiagramm der Recherche dargestellt.

Tabelle 4-34: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care (BSC) bei laBCC

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt ^a	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen und weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Alle bei laBCC patientenindividuell anwendbaren Maßnahmen der BSC; Schmerztherapie, Wundversorgung, Behandlung von Wundinfektionen, Blutungen, Ulzerationen, und Juckreiz, Psychotherapie, usw., auch topische Therapien (Salben usw.)	E2	<ul style="list-style-type: none"> • Vismodegib • Operation (inklusive Kryotherapie, „cryosurgery“) • Bestrahlung (Radiatio) • cytotoxische Chemotherapie • Nur Angaben zur Diagnostik, Epidemiologie usw. 	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumoransprechen, z. B. als objektive Ansprechrate (ORR) ○ progressionsfreies Überleben (PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	E4	Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5	Kein Ausschluss	-
Studientyp	Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	E6	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen ^b	E7	Poster und Abstracts	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8	Kein Ausschluss	-
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	E9	Andere Sprachen	A9
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>				

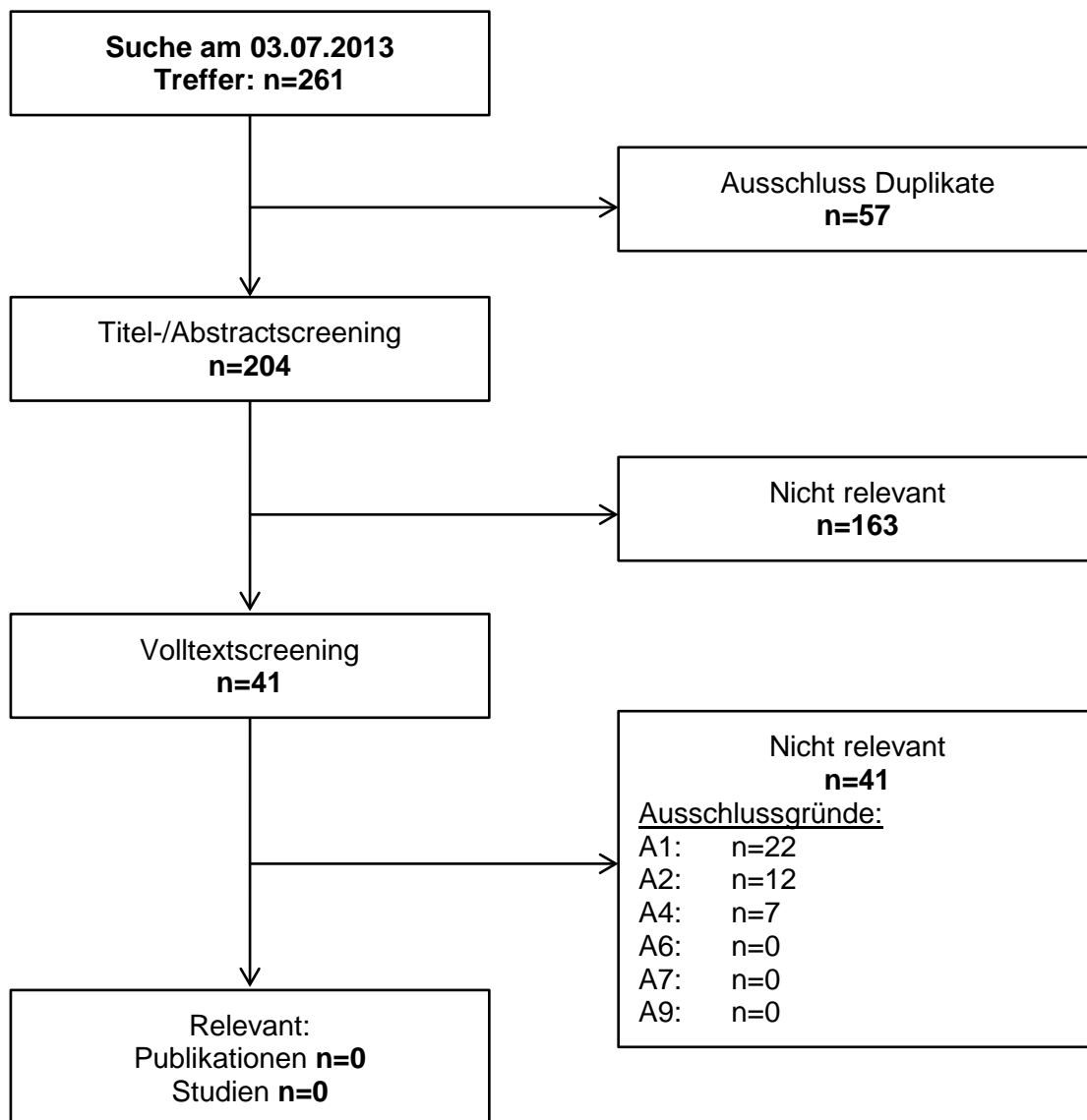


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanter Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei laBCC (Stand 03.07.2013)

Keiner der gesichteten Volltexte erfüllte sämtliche Einschlusskriterien. Der größte Anteil (22 von 41) musste bereits anhand des Kriteriums „Population“ (Ausschlussgrund A1) ausgeschlossen werden, da darin überhaupt nicht über BCC berichtet wird oder die geschilderten BCC-Fälle nicht der Definition eines laBCC entsprechen. Zwölf weitere Artikel berichten ausschließlich über therapeutische Maßnahmen, die nicht mit der zugrunde gelegten

Definition von BSC übereinstimmen und wurden somit ebenfalls ausgeschlossen (A2); die sieben übrigen Artikel berichten keine statistisch auswertbaren Resultate zu den gesuchten Endpunkten.

Um dennoch Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC bei laBCC treffen zu können, wurden alle Artikel, die nicht aufgrund von A1 ausgeschlossen wurden, hinsichtlich jeglicher Hinweise auf mögliche BSC-Maßnahmen geprüft, die unter Umständen geeignet sind, Aussagen zu verschiedenen Teilaspekten der Fragestellung zu unterstützen.

Hierzu wurden alle zwölf Volltexte, welche dem Anwendungsgebiet laBCC zugeordnet werden konnten und die nicht ausschließlich über operative Maßnahmen und/oder Strahlentherapie berichten, nach klinisch relevanten Informationen zur Wirksamkeit und/oder Sicherheit von BSC im Anwendungsgebiet ausgewertet. Hinzu kamen zwei weitere Publikationen, die in einer Recherche nach Publikationen zu eventuellen Spontanremissionen bei laBCC oder mBCC gefunden wurden [6].

In der folgenden Tabelle werden die in den genannten 14 Publikationen berichteten Effekte von BSC auf die Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse dargestellt. Darüber hinaus wird die Verallgemeinerbarkeit dieser Ergebnisse mittels der Fallzahl operationalisiert und bewertet (Tabelle 4-35) und die Vereinbarkeit der berichteten Behandlungsmaßnahmen mit der im vorliegenden Dossier gültigen Definition von BSC diskutiert. Die erhaltene Evidenz wird abschließend zusammenfassend bewertet.

Tabelle 4-35: Exploratorische Auswertung ausgewählter Publikationen zur BSC-Behandlung von laBCC zur Generierung eines historischen Vergleichs

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Chemotherapie										
Einsatz cis-Platin-basierter Chemotherapie für das „Management of uncontrolled local disease“. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition; kurzes Statement zu Erwartungen bei Nichtbehandlung (siehe unten)	[40]	keine Angaben	-	CR und PR	nicht verwertbar (keine Trennung der Ergebnisse nach der Tumorart)	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=0 (nur Review einer Fallserie mit 28 nicht aufgeschlüsselten Patienten mit „advanced basal and squamous cell cancers“)
Einsatz systemischer Chemotherapie als Alternative zur OP. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[41]	Überleben	>5 Jahre	Ansprechen	complete remission	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Einordnung als laBCC fraglich)

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Einsatz systemischer Chemotherapie per Iontophorese zur „Palliation“. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[42]	keine Angaben	-	„Tumor response“	„may be dramatic“	keine Angaben	-	Toxizität	gegenüber klassischer Chemotherapie reduziert	n=0 (alle Angaben/Empfehlungen zu fortgeschrittenem, nicht resektablem BCC beziehen sich auf sekundäre Quellen, deren Evidenzqualität nicht bewertet wird)
cytotoxische Chemotherapie in Kombination mit Radiofrequenz-Hyperthermie. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[43]	Überleben	keine Angaben	Ansprechen	keine Angaben	keine Angaben	-	Toxizität	keine Angaben	n=1 (einer von 14 Fällen mit unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren, deren Behandlung und Resultate nicht aufgeschlüsselt werden)
Kryotherapie/-chirurgie										

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Einsatz von Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff zur Linderung schwerer Schmerzen. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[44]	Überlebenszeit	Tod nach <3 Monaten	keine Angaben	-	Schmerzlinderung	kein Erfolg	keine Angaben (Der genauer spezifizierte BCC-Patient starb an Komplikationen einer operativen Behandlung („neurosurgical thalamic ablation“))	-	n=1/3 (Fallserie von 57 fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren; davon drei mit infiltrierendem BCC; nur zu einem davon zuordenbare Ergebnisse berichtet)
kurative Intention: Einsatz von Kryotherapie „zur Zerstörung von Krebszellen“ bei zwei Patienten mit BCC des Ohres; jeweils als Begleittherapie zu OP bzw. Bestrahlung. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[45]	Überlebenszeit	≥32 Monate bei OP-Patient; ca. 11 Monate bei bestrahltem Fall (beides Momentaufnahmen)	Ansprechen	≥32 Monate Tumorfreiheit bei OP; Rezidiv nach 9 Monaten im bestrahlten Fall	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=2 (Einordnung als laBCC in beiden Fällen fragwürdig)
Alternative Behandlungsformen										

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Eigenanwendung von „Schüßler-Salzen“ durch einen Patienten nach nicht vollständiger Exzision per OP	[46]	Überleben	≥52 Monate bzw. ≥16 Monate nach Erst- bzw. Zweit-OP (Momentaufnahme)	Ansprechen	Spontanremission der Tumorreste nach OP	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Primärtumoren als laBCC einordenbar; wurden operativ behandelt; Klassifizierung der Reste nach OP als „laBCC“ fragwürdig)
Verbesserung der Nährstoffversorgung										
Unspezifizierte Maßnahmen zur Verbesserung des Ernährungszustandes und zur Behandlung von Hautläsionen	[47]	Überlebenszeit	Tod nach 7 Tagen	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Patient mit laBCC und mBCC im Endstadium)
Einsatz von Bluttransfusionen und oraler Substitution von Eisen zur Bekämpfung von Anämie als BSC-Maßnahme neben kurativer Strahlentherapie	[48]	keine Angaben	-	Reduktion von Komorbiditäten	langsame, aber deutliche Besserung des Anämiebefundes	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Patientin wurde bestrahlt -> kein BSC im Sinne desDossiers. Angaben zur BSC-Wirksamkeit nur hinsichtlich der Komorbiditäten)
Schmerztherapie										

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
unspezifizierte Schmerztherapie	[49]	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (laBCC des Auges mit möglicher Infiltration in den Schädel). Beschluss, dass inoperabel -> „palliative care initiated“. Schmerzmanagement verbessert „patient compliance“
unspezifizierte palliative/ keine Maßnahmen										
Beobachtung alleine	[40]	keine Angaben	-	lokale Kontrolle	„könnte eventuell erreicht werden“	Verbesserung	„könnte eventuell erreicht werden“	keine Angaben	-	n=0 (Empfehlungen auf Basis sekundärer Quellen)
unspezifizierte palliative Therapie im Anschluss an erfolglose neoadjuvante Bestrahlung	[50]	Überlebenszeit	Tod 18 Monate nach Initialdiagnose	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (infiltrierendes laBCC des Rückens. Tod vermutet aufgrund von Metastasen; keine Autopsie)

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter laBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
unspezifizierte palliative Therapie im Anschluss an OP	[51]	Überlebenszeit	≥14 Monate (Momentaufnahme)	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Einordnung des beschriebenen Falls als laBCC allein aufgrund der Rezurrenz erscheint gewagt)
unspezifizierte palliative Therapie	[52]	keine Angaben	-	Ansprechen	kein Ansprechen („widerspenstig“)	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (nach Versagen der Palliativtherapie OP, danach Rezidiv als basosquamöses C.)
unspezifizierte palliative Therapie	[49]	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (siehe oben). Keine Angaben zu Therapierfolgen.
Keine Therapie	[53]	Überleben	Tod nach einem Tag	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (keine therapeutischen Maßnahmen, da Patient bereits mit terminalem septischem Schock bei Aufnahme)

In den ausgewerteten Publikationen werden fast ausschließlich Einzelfälle beschrieben, die Aussagesicherheit ist dementsprechend niedrig. Insgesamt sind es 15 BCC-Fälle, wovon bei fünf dieser BCC-Fälle zumindest Zweifel an einer Klassifizierung als laBCC im Sinne der Indikation bestehen.

Explizit als BSC beim fortgeschrittenen BCC beschrieben werden im Detail eine nicht weiter spezifizierte Palliation (4 Nennungen), Nichtstun bzw. Beobachtung (je 2 Nennungen), Verbesserung des Ernährungszustandes (1x spezifiziert als orale Substitution von Eisen zur Bekämpfung einer Anämie, 1x ohne Nennung spezifischer Maßnahmen) sowie Bluttransfusionen und „alternative“ Behandlung mittels Homöopathie durch den Patienten selbst („Schüßler-Salze“) (je 1 Nennung); fast immer jedoch als Begleit- oder Folgemaßnahme einer „aggressiven“ Therapie. Ein erwähntes „Management der Hautläsionen“ (1 Nennung) wurde nicht weiter beschrieben.

Die wenigen der identifizierten Textstellen, die über BSC berichten, enthalten keine oder nicht näher spezifizierte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Weder in den gesichteten Reviews noch den Fallberichten werden effektive Maßnahmen im Sinne von BSC aufgezeigt.

Historischer Vergleich: Konsequenz für das Dossier hinsichtlich der BSC-Effekte bei laBCC: Im Ergebnis gibt es für keine der wenigen beschriebenen BSC-Therapien einen Hinweis auf den Effekt der Behandlung in einer der für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen. Zudem führt die sehr geringe Anzahl der Publikationen und der in den einzelnen Publikationen berichteten Fälle zu einer sehr geringen Belastbarkeit der Aussagen. Diese Aufstellung macht deutlich, dass sämtlichen Quellen nur der niedrigsten Evidenzstufe V (gemäß §5 Abs. 6, AM-NutzenV vom 28.12.2010 [18]) zugerechnet werden können.

Zur Operationalisierung der BSC-Therapie als externe historische Kontrolle wird in dem Dossier bei insgesamt geringer Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität im Folgenden

- dann von einem bei BSC nicht vorhandenen (Wirksamkeits-) Effekt ausgegangen, wenn Endpunkte beschrieben werden, die auf eine Verbesserung des laBCC-Krankheitsbildes hindeuten (Effekt = 0).
- bei Endpunkten, die eine Verschlechterung des laBCC-Krankheitsbildes beschreiben, ein unbekannter Effekt angenommen.

Für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien wurden weitere Definitionen etabliert.

- Für die Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse wird ebenfalls von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da diese für die verschiedenen BSC-Maßnahmen nicht beschrieben sind.

- Für HRQoL wird von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da in der Literatur keine Angaben zum Effekt von BSC auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden wurden.
- Der Effekt von BSC auf OS wird als unbekannt definiert, da der Effekt von BSC gegenüber „keine Behandlung“ nicht quantifiziert werden kann und zu OS keine Beobachtungsdaten vorliegen.

mBCC Studien und weiterführende klinische Evidenz zu BSC bei mBCC

Die am 03.07.2013 (Datum des letzten Updates) durchgeführte Recherche (siehe Anhang 4-A) erzielte insgesamt 129 Treffer (ohne Dubletten). Diese wurden zunächst anhand des Titels bzw. Abstracts evaluiert. Zu den 30 danach noch verbleibenden Publikationen wurden anschließend die Volltexte gesichtet. In Tabelle 4-36 sind die konkret gefassten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion zusammengefasst, in Abbildung 9 ist das Flussdiagramm der Recherche dargestellt.

Tabelle 4-36: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Literatur zu Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care (BSC) bei mBCC

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mBCC ^a	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen und weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Alle bei mBCC patientenindividuell anwendbaren Maßnahmen der BSC; Schmerztherapie, Wundversorgung, Behandlung von Wundinfektionen, Blutungen, Ulzerationen, und Juckreiz, Psychotherapie, usw., auch topische Therapien (Salben usw.)	E2	<ul style="list-style-type: none"> • Vismodegib • Operation (inklusive Kryotherapie, „cryosurgery“) • Bestrahlung (Radiatio) • cytotoxische Chemotherapie • Nur Angaben zur Diagnostik, Epidemiologie usw. 	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben • Morbidität, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumoransprechen, z. B. als objektive Ansprechrate (ORR) ○ progressionsfreies Überleben (PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Unerwünschte Ereignisse (UE) 	E4	Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5	Kein Ausschluss	-
Studientyp	Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	E6	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen ^b	E7	Poster und Abstracts	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8	Kein Ausschluss	-
Sprache	Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch	E9	Andere Sprachen	A9
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>				

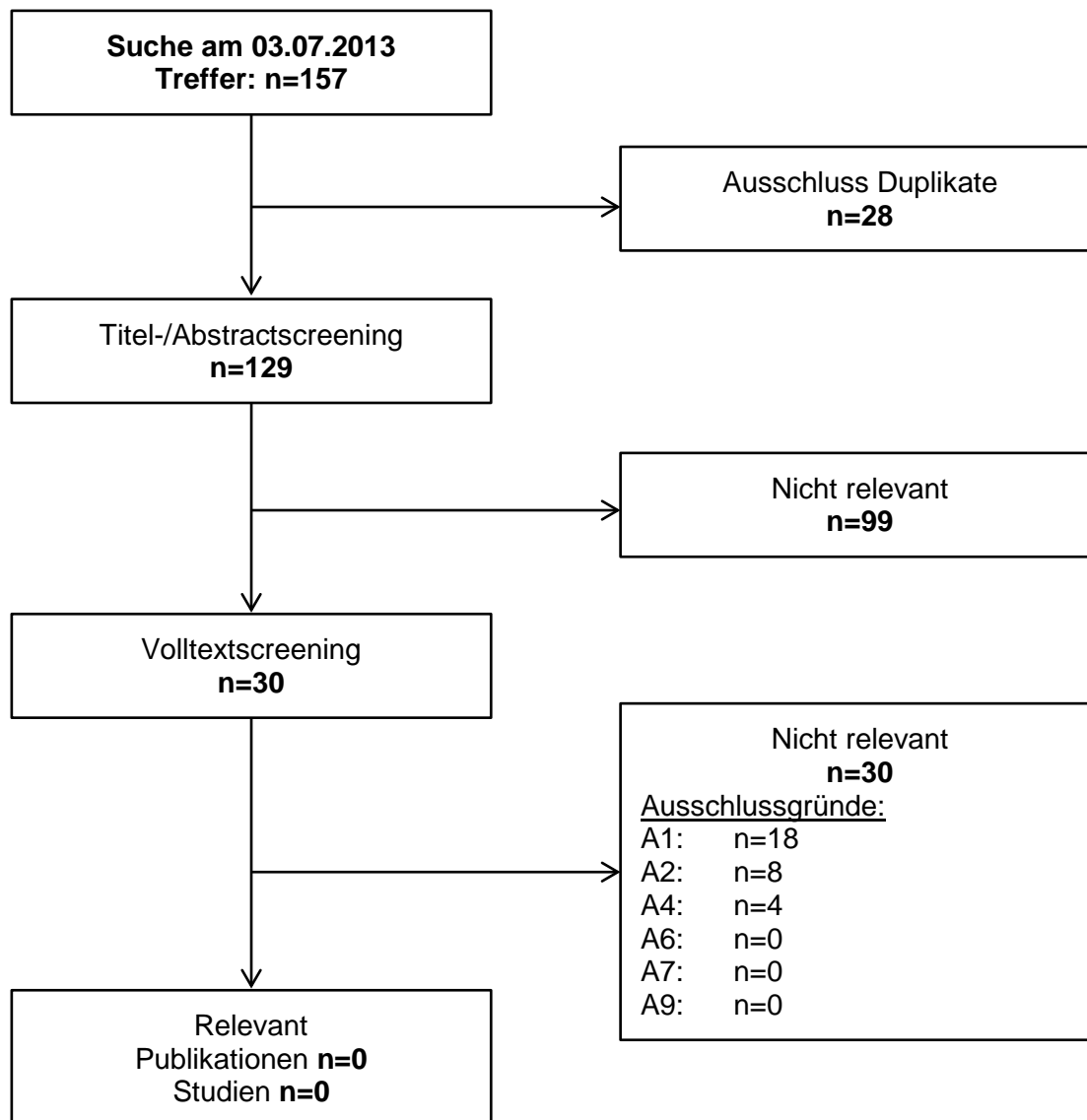


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach klinisch relevanten Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei mBCC (Stand 03.07.2013)

Es verblieben somit zwölf Publikationen, die dem Anwendungsgebiet mBCC zugeordnet werden können. Von diesen wurde ein Text, welcher ausschließlich über operative Maßnahmen und/oder Strahlentherapie berichtet, aussortiert und die übrigen elf nach klinisch relevanten Informationen zur Wirksamkeit und/oder Sicherheit von BSC im Anwendungsgebiet ausgewertet. Hinzu kam eine weitere Publikation, die in einer exploratorischen Recherche nach Publikationen zu eventuellen Spontanremissionen bei laBCC oder mBCC [6] gefunden wurde.

In nachfolgender Tabelle sind die Effekte von BSC auf die Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aus zwölf Publikationen dargestellt. Darüber hinaus wird die Verallgemeinerbarkeit dieser Ergebnisse mittels der Fallzahl operationalisiert und bewertet (Tabelle 4-37) und die Vereinbarkeit der berichteten Behandlungsmaßnahmen mit der im vorliegenden Dossier gültigen Definition von BSC diskutiert. Die erhaltene Evidenz wird abschließend zusammenfassend bewertet.

Tabelle 4-37: Exploratorische Auswertung ausgewählter Publikationen zur BSC-Behandlung von mBCC zur Generierung eines historischen Vergleichs

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidity		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Chemotherapie										
Abfolge verschiedener Chemotherapie-Regimen, z. T. in Kombination mit palliativer Strahlentherapie. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[54]	Überleben	Tod nach 30 Monaten	Ansprechen	kein Ansprechen (bezogen auf die Metastasen; die verbundene laBCC-Läsion hatte Komplettansprechen)	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (laBCC im Lendenbereich, mit Knochen- und nach 12 Monaten auch Lebermetastasen)
Kombinations-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin in 6 Zyklen). Aussage (Momentaufnahme) zum Zustand des Patienten nach Verweigerung weiterer Chemotherapie (s. unten)	[55]	keine Angabe	-	DOR	≥9 Monate	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (Fallserie mit 10 BCC-Patienten; 2 davon mit Metastasen, davon 1 nur lokal; durch Lymphadenektomie erfolgreich entfernt)

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargelegter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
<p>Adjuvante Chemotherapie (Cisplatin über 6 Monate) als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts inkl. Bestrahlung und OP.</p> <p>Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.</p>	[56]	Überlebenszeit	Patient lebte >4 Jahre nach Erstdiagnose von Knochenmetastasen immer noch („illustrative of the potential survival advantage from palliative therapy“)	Ansprechen	stable disease (Stabilisierung der Metastasen)	Symptomfreiheit	Symptomfreiheit bei post-OP-Follow-Up nach 18 Monaten gegeben	keine Angabe	-	n=1 (adjuvante Chemotherapie post Bestrahlung und OP; wird als „palliativ“ bezeichnet. Maßnahmen der BSC werden nicht erwähnt und auch nicht mit den berichteten Resultaten in Verbindung gebracht
<p>Aggressive Chemotherapie mit Cisplatin/Doxorubicin.</p> <p>Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.</p>	[57]	Überlebenszeit	selten >1,5 Jahre	Ansprechen	„limited effectiveness“	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=0 (Review ohne Nennung von Einzelfällen; keine der diskutierten Therapien lässt sich mit Maßnahmen einer BSC in Übereinstimmung bringen

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargelegter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Systemische Chemotherapie auf Cisplatin-Basis. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[58]	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=0 (allgemeine Leitlinie ohne Einzelfallnennung; auf die palliative Behandlungssituation oder BSC wird nicht eingegangen)
Chemotherapie mit Cisplatin und Doxorubicin. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[59]	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=0 (Behandlungsübersicht speziell zu metastatischem Hautkrebs nach Organtransplantation; empfiehlt nur aggressive Therapien, nennt Palliativmaßnahmen explizit „keine Alternative“)

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargelegter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
Chemotherapie mit MTX und Leucovorin, gefolgt von 5-FU. „Alternative Behandlung“ nach Versagen der Chemotherapie (s. unten)	[60]	Überleben	Tod nach progressivem Krankheitsverlauf (keine Zeitangabe)	Ansprechen	kein Ansprechen; Progress der Metastasen	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (Fallserie von 5 mBCC; 4 davon ausschließlich mit OP/ Bestrahlung behandelt)
nicht weiter spezifizierte Chemotherapie auf Cisplatin-Basis. Keine Erwähnung von BSC nach der vorliegenden Definition.	[61]	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=0 (Übersichtsartikel zu „Hochrisiko“-BCC; mögliche Behandlungsoptionen werden ohne Angabe zur Wirksamkeit aufgezählt)
Alternative Behandlungsformen										

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargelegter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
„Laetril“ (modifiziertes Amygdalin) als alternative Behandlung nach Versagen der zunächst eingesetzten Chemotherapie (s. o.)	[60]	Überleben	Tod nach progressivem Krankheitsverlauf (keine Zeitangabe)	Ansprechen	kein Ansprechen; Progress der Metastasen	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (s. o.)
Verbesserung der Nährstoffversorgung										
Einstellung der chemischen Balance mittels intravenöser Flüssigkeitszufuhr, Diuretika, und Phosphat-Substitution; zusätzlich Gabe von Antibiotika und Steroiden	[62]	Überlebenszeit	Tod nach <5 Monaten	Ansprechen	Entwicklung einer therapie-refraktären Hyperkalzämie	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (progredientes mBCC nach laBCC, welches mittels OP/ Bestrahlung behandelt worden war)
Unspezifizierte Maßnahmen zur Verbesserung des Ernährungszustandes und zur Behandlung von Hautläsionen	[47]	Überlebenszeit	Tod nach 7 Tagen	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (Patient mit laBCC und mBCC im Endstadium)

Maßnahme	Referenz	Endpunktkategorie								Anzahl dargestellter mBCC-Fälle
		Mortalität		Morbidität		QoL		Unerwünschte Ereignisse		
		Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	Endpunkt	Effektgröße	
unspezifizierte palliative/ keine Maßnahmen										
„patient refused any chemotherapy“ nach Rekurrenz von Lungenmetastasen	[55]	Überlebenszeit	≥6 Monate (Momentaufnahme)	Entwicklung der Krankheits-schwere	ECOG-PS = 1 ≥6 Monate nach Rekurrenz	keine Angabe	-	keine Angabe	-	n=1 (s. o.)
unspezifizierte palliative Therapie im Anschluss an erfolglose neoadjuvante Bestrahlung	[50]	Überlebenszeit	Tod 18 Monate nach Initialdiagnose	keine Angaben	-	keine Angaben	-	keine Angaben	-	n=1 (infiltrierendes laBCC des Rückens. Tod vermutet aufgrund von Metastasen; keine Autopsie)
unspezifizierte palliative Therapie im Anschluss an OP	[51]	Überlebenszeit	≥14 Monate (Momentaufnahme)	keine Angaben	-	Wohlbefinden	„alive and well“ nach ≥14 Monaten (Momentaufnahme)	keine Angaben	-	n=1 (Patientin mit rekurrentem BCC der Vulva inkl. Knochenmetastasen)

Es wurden ausschließlich Einzelfallberichte identifiziert. Wie bei laBCC muss daher auch bei mBCC die niedrigste Aussagesicherheit angenommen werden. Insgesamt lassen sich in diesen Berichten nur acht mBCC-Fälle (davon einer ohne histologische oder radiographische Bestätigung) herausarbeiten, die zumindest zeitweise mittels BSC behandelt wurden. Unter BSC wird hier jede nicht zielgerichtete Anti-Tumor-Therapie (OP/Bestrahlung) verstanden.

Die zielgerichtete Anti-Tumor-Therapie wird hier demnach nicht als BSC gemäß den Definitionen des G-BA für die Zuordnung zu BSC verwendet.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [5]. Damit gehören die am häufigsten genannten diversen chemotherapeutischen Regime (8 Nennungen), die ihrer Beschreibung nach alle als „aggressive“ Therapien mit kurativer Intention einzustufen sind, nicht zu BSC.

Als dem BSC zurechenbare Maßnahmen wurden Verbesserung des Allgemein- (durch Immunsuppression bei Gabe von Antibiotika; 1 Nennung) und des Ernährungszustandes (2 Nennungen, davon 1x unter Erwähnung von intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Einsatz von Diuretika bei gleichzeitiger Phosphat-Substitution, 1x ohne Nennung spezifischer Maßnahmen), nicht näher konkretisiertes „Management“ von Hautläsionen (1 Nennung), im Detail eine nicht weiter spezifizierte Palliation (2 Nennungen) bzw. Nichtstun (1 Nennung), sowie eine medikamentöse Therapie im alternativ-therapeutischen Sinn („Laetrit“; 1 Nennung) erwähnt; fast immer jedoch als finale Maßnahme nach Versagen einer „aggressiven“ Therapie.

Die wenigen der identifizierten Textstellen, die über BSC berichten, enthalten keine oder nicht näher spezifizierte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Weder in den gesichteten Reviews noch den Fallberichten wird ein Antitumor-Effekt von BSC aufgezeigt.

Historischer Vergleich: Konsequenz für das Dossier hinsichtlich der BSC-Effekte bei smBCC: Im Ergebnis gibt es auch zu mBCC für keine der wenigen beschriebenen BSC-Therapien einen Hinweis auf den Effekt der Behandlung in einer der für die Nutzenbewertung von Vismodegib im vorliegenden Dossier relevanten Dimensionen. Zudem führt die sehr geringe Anzahl der Publikationen und der in den einzelnen Publikationen berichteten Fälle zu einer sehr geringen Belastbarkeit der Aussagen. Diese Aufstellung macht deutlich, dass sämtlichen Quellen nur der niedrigsten Evidenzstufe V (gemäß §5 Abs. 6, AM-NutzenV vom 28.12.2010 [18]) zugerechnet werden können.

Zur Operationalisierung der BSC-Therapie als externe historische Kontrolle wird in dem Dossier bei insgesamt geringer Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität im Folgenden

- dann von einem bei BSC nicht vorhandenen (Wirksamkeits-) Effekt ausgegangen, wenn Endpunkte beschrieben werden, die auf eine Verbesserung des mBCC-Krankheitsbildes hindeuten (Effekt=0).

- bei Endpunkten, die eine Verschlechterung des mBCC-Krankheitsbildes beschreiben, ein unbekannter Effekt angenommen.

Für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien wurden weitere Definitionen etabliert.

- Für die Endpunktkategorie „unerwünschte Ereignisse“ wird ebenfalls von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da diese für die verschiedenen BSC-Maßnahmen nicht beschrieben sind.
- Für HRQoL wird von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da in der Literatur keine Angaben zum Effekt von BSC auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden wurden.
- Der Effekt von BSC auf OS wird als unbekannt definiert, da der Effekt von BSC gegenüber „keine Behandlung“ nicht quantifiziert werden kann und zu OS keine Beobachtungsdaten vorliegen.

Im Rahmen des historischen Vergleiches werden die Ergebnisse von Vismodegib mit den nachfolgenden Wirksamkeits- und Sicherheitsannahmen von BSC verglichen.

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Annahmen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von BSC

Endpunkt	laBCC	smBCC
OS	Nicht bekannt	Nicht bekannt
ORR	0 (keine Wirksamkeit)	0 (keine Wirksamkeit)
PFS	Nicht bekannt	Nicht bekannt
HRQoL	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Unerwünschte Ereignisse	Nicht bekannt	Nicht bekannt

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-39: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand: 01.07.2013)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
SHH4476g (ERIVANCE)	ICTRP Search Portal [63] clinicaltrials.gov [64] [22] Roche Trials Database [65] PharmNet.Bund Suchportal Klinische Prüfungen [66]	ja	ja
SHH3925g (Phase I)	ICTRP Search Portal [67] clinicaltrials.gov [68] [23] [69]	ja	ja
SHH4437g* (Extension SHH3925g und SHH4610g)	ICTRP Search Portal [70] clinicaltrials.gov [71] Roche Trials Database [72] [73]	ja	nein
MO25616 (STEVIE)	ICTRP Search Portal [74] clinicaltrials.gov [75] Roche Trials Database [76] [77] PharmNet.Bund Suchportal Klinische Prüfungen [78]	ja	nein
SHH4811g (US-EAP; Expanded Access SHH4476g)	ICTRP Search Portal [79] clinicaltrials.gov [80]	ja	nein
SHH4593g*	ICTRP Search Portal [81] clinicaltrials.gov [82] Roche Trials Database [83] [84]	ja	nein

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
SHH4610g*	ICTRP Search Portal [85] clinicaltrials.gov [86]	ja	nein
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p> <p>* Die Studien SHH4437g, SHH4593g und SHH4610g wurden bereits in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 begründet von der Verwendung bei der Nutzenbewertung ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-32).</p>			

Ergänzend wurde auch eine Registerabfrage nach klinischen Studien zum Einsatz von Maßnahmen der Best Supportive Care bei BCC in den gleichen Studienregistern durchgeführt (Anhang 4-B). Dabei konnte jedoch keine für die Beantwortung der Fragestellung relevante Studie identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien, die bei der Nutzen- und Sicherheitsbewertung berücksichtigt werden						
SHH4476g (ERIVANCE)	ja	ja	nein	ja [9]	ja [63-66]	ja [22]
Studien, die nur bei der Sicherheitsbewertung berücksichtigt werden						
MO25616 (STEVIE)*	nein	ja	nein	nein	ja [74-78]	nein
SHH4811g (US-EAP)	nein	ja	nein	ja [87]	ja [79, 80]	nein
SHH3925g (Phase I)**	nein	ja	nein	ja [88]	ja [67, 68]	ja [23, 69]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die Studie MO25616 (STEVIE) ist eine laufende Studie, zu der derzeit weder ein Studienbericht noch veröffentlichte Vollpublikationen existieren. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Daten stammen aus Interimsanalysen (DSMB-Updates mit 150 bzw. 300 Patienten; siehe Abschnitt 4.6)</p> <p>** Die im Dossier dargestellten Daten zur Phase I Studie stammen aus Post-hoc-Analysen [89], da in dem Studienbericht vom 13. November 2010 die zehn Patienten, die Vismodegib in der vermarkteten Dosierung und Formulierung erhielten, nicht separat ausgewertet sind.</p>						

Anhand der in Tabelle 4-41 dargestellten Prüfkriterien wurde überprüft, ob sich aus den Studien im Studienpool für die (Zusatz-)Nutzenbewertung von Vismodegib in den Indikationen laBCC und smBCC Aussagen für den (Zusatz-)Nutzen ableiten lassen.

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

Tabelle 4-41: Prüfung der Studien mit patientenrelevanten Endpunkten auf Vergleichbarkeit und Relevanz für die Nutzenbewertung von Vismodegib

Prüfkriterien	Phase I SHH3925g aBCC-Subgruppe auf neuer Formulierung	Phase II MO25616 STEVIE (Studie läuft noch)	US EAP SHH4811g US-EAP*	Phase II, pivotal SHH4476g Erivance (Follow-up läuft noch)
Behandelte Patientenzahl	10 aBCC (2 laBCC, 8 mBCC)	800 aBCC geplant Bis 2016 sollen etwa 800 Patienten rekrutiert werden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine formalen Analysen vor. Es wurden lediglich DSMB-Auswertungen durchgeführt. Da die 150-Patienten DSMB-Auswertung an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde, sind diese Daten, wie auch die der 300-Patienten DSMB-Auswertung Teil des vorliegenden Dossiers. <u>Stand 17.05.2013:</u> 886 aBCC Pat. eingeschlossen (laBCC/smBCC: keine Angaben)	119 aBCC (62 laBCC, 57 smBCC)	104 aBCC (71 laBCC, 33smBCC)
Randomisierung	Nein	Nein	Nein	Nein
Verblindung	Nein	Nein	Nein	Nein
Multizentrität (Zentrenzahl)	Ja (3 Zentren in USA)	Ja (190 Zentren in 24 Staaten weltweit)	Ja (11 Zentren in USA)	Ja (31 Zentren in 6 Staaten weltweit)
Konsequenter Patienteneinschluss	Nein Bei dieser als 3. Kohorte im Schritt 2 eines Stage-2-Designs eingeschlossenen Patientengruppe kann nicht von einem	Wahrscheinlich Die hohe Einschussrate und Vielzahl der Zentren lässt einen konsekutiven Patienteneinschluss als wahrscheinlich annehmen.	Eingeschränkt Primäres Studienziel war die therapeutische Versorgung ansonsten unversorgter Patienten in den USA während der Periode vor	Ja Die hohe Zahl an weltweit eingeschlossenen Zentren sowie eine Rekrutierungsperiode von nur etwa einem Jahr insgesamt

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

Prüfkriterien	Phase I SHH3925g aBCC-Subgruppe auf neuer Formulierung	Phase II MO25616 STEVIE (Studie läuft noch)	US EAP SHH4811g US-EAP*	Phase II, pivotal SHH4476g Erivance (Follow-up läuft noch)
	konsekutiven Patientenein- schluss ausgegangen werden. Vielmehr sind diese 10 Patienten offensichtlich in 3 Etappen (5 Pat., darunter 1 laBCC, in Jul/Aug 2008, 2 Pat. in Okt 2008, 3 Pat., darunter 1 laBCC, in Dez 2008) eingeschlossen worden.		Zulassung. Ein konsekutiver Patienteneinchluss kann daher nicht als vorrangiges Interesse der Studie angesehen werden, wird jedoch als eingeschränkt vorhanden angenommen.	lässt einen konsekutiven Patienteneinchluss als gegeben annehmen.
Screening failures	nicht berichtet	(bislang) nicht berichtet	9 Patienten aufgrund E/A-Kriterien (ohne Angabe von Gründen)	nicht berichtet
Formulierung der Medikation	150 mg Kapsel (neue Formulierung)	150 mg Kapsel (neue Formulierung)	150 mg Kapsel (neue Formulierung)	150 mg Kapsel (neue Formulierung)
Treatment- schema	150 mg einmal täglich Keine Dosisunterbrechung spezifiziert	150 mg einmal täglich Dosisunterbrechung bis zu 8 Wochen erlaubt	150 mg einmal täglich Dosisunterbrechung bis zu 8 Wochen erlaubt	150 mg einmal täglich Dosisunterbrechung bis zu 4 Wochen bei untragbarer Toxizität oder bis zu 8 Wochen bei geplanter Operation erlaubt
Patienten- kollektiv	laBCC oder mBCC Patienten ≥ 18 Jahre; ECOG = 0-2 Histologische Bestätigung eines unheilbaren BCC, der nach Erst- und Zweitlinien-therapie progredient war (RECIST)	laBCC oder smBCC Patienten ≥ 18 Jahre; ECOG = 0-2; Lebenserwartung >12 Wochen Histologische Bestätigung von RECIST-messbaren BCC- Fernmetastasen (smBCC) bzw. von mindestens einer Läsion ≥10 mm (laBCC), die inoperabel oder chirurgisch- kontraindiziert beurteilt ist durch einen chirurgischen Spezialisten, sofern der Patient - falls geeignet - auch	laBCC oder smBCC Patienten ≥ 18 Jahre; ECOG = 0-2; Lebenserwartung ≥ 12 Wochen Histologische Bestätigung von BCC-Fernmetastasen (smBCC) bzw. von mindestens einer Läsion ≥10 mm (laBCC), die inoperabel oder chirurgisch kontraindiziert beurteilt ist durch einen chirurgischen Spezialisten, sofern der Patient - falls geeignet - auch radiotherapeutisch vorbehandelt ist	laBCC oder smBCC Patienten ≥ 18 Jahre; ECOG = 0-2; Lebenserwartung ≥ 12 Wochen Histologische Bestätigung von RECIST-messbaren BCC- Fernmetastasen (smBCC) bzw. von mindestens einer Läsion ≥10 mm (laBCC), die als inoperabel oder chirurgisch kontraindiziert beurteilt ist durch einen Mochs, Head-Neck- oder plastischen Chirurgen, sofern der Patient -

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

Prüfkriterien	Phase I SHH3925g aBCC-Subgruppe auf neuer Formulierung	Phase II MO25616 STEVIE (Studie läuft noch)	US EAP SHH4811g US-EAP*	Phase II, pivotal SHH4476g Erivance (Follow-up läuft noch)
		radiotherapeutisch vorbehandelt ist		falls geeignet - auch radiotherapeutisch vorbehandelt ist
Untersuchungsgegenstand	PK, Safety, PD	Verträglichkeit, Wirksamkeit	Versorgung, Verträglichkeit, ORR	Wirksamkeit, Verträglichkeit
IRF-Review der bewertenden Efficacy Endpunkte	Ja(teilweise): Unabhängiger Review radiologischer Aufnahmen für eine selektierte Patientengruppe mit Response nach RECIST; nur in die Bewertung von ORR und DOR involviert	Nein	Nein	Ja
Tumor assessment	alle 8 Wochen auf Progression <u>Responsebestätigung</u> ≥ 4 Wochen nach initialem Response RECIST 1.0	messbare Tumore alle 4-8 Wochen (physical exam) CT/MRT alle 8-16 Wochen Progression nicht-messbare Tumoren wird anhand klinischer Anzeichen beurteilt <u>Responsebestätigung</u> ≥ 4 Wochen nach initialem Response RECIST 1.1	Tumorbewertung (physical exam) alle 4-8 Wochen Bilder (RECIST) alle 8-16 Wochen <u>Responsebestätigung</u> ≥ 4 Wochen nach initialem Response RECIST 1.0	alle 8 Wochen Composite Endpoint für laBCC: - externe Tumordimension - Geschwüre (falls zu Baseline vorhanden) -RECIST (bei radiographisch messbarer Erkrankung) <u>Responsebestätigung</u> ≥ 4 Wochen nach initialem Response RECIST 1.0
Adäquates statistisches Design (Powering eines Endpunktes, definierter ereignis- oder zeitpunkt-	Nein	Nein	Nein	Ja

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

Prüfkriterien	Phase I SHH3925g aBCC-Subgruppe auf neuer Formulierung	Phase II MO25616 STEVIE (Studie läuft noch)	US EAP SHH4811g US-EAP*	Phase II, pivotal SHH4476g Erivance (Follow-up läuft noch)
getriebener Analysezeitpunkt)				
Studienende	Studiendauer ist nicht explizit definiert Patienten ohne Progression und deren UE auf Ausgangswert zurückgegangen sind, konnten die Studie fortführen.	Rekrutierungsstopp nach kommerzieller Verfügbarkeit von Vismodegib im jeweiligen Staat. Zum Zeitpunkt des Rekrutierungsstopps bereits rekrutierte Patienten werden im Rahmen der Studie weiterversorgt bis PD, unerträglicher Toxizität, Widerruf des Einverständnisses, Tod oder Gründen für den Prüfarzt oder Sponsor, die Studie zu beenden. Mit Ausscheiden des letzten Studienpatienten endet die Studie.	Einschluss endete Anfang 2012 aufgrund FDA-Zulassung von Vismodegib. Eingeschlossene Patienten konnten Vismodegib noch weitere 30 Tage bekommen (Studienende). Letzte Patientenvisite: 23. April 2012	Studiendauer ist nicht explizit definiert Studienabbrecher: Follow-up von Überleben alle 3 Monate bis Tod, Loss to FU oder Studienbeendigung durch Genentech
Formale (Zwischen-) Analyse- ergebnisse verfügbar	nicht zutreffend	nicht zutreffend (nur DSMB-Updates)	nicht zutreffend	nicht zutreffend (primär-konfirmatorische Auswertung: 26. Nov 2010 Follow-up Auswertungen: 26.Mai 2011 28. Nov 2011 29. May 2012 29.Nov 2012)
Bewertung der Studie	Studie nur eingeschränkt verwendbar	Studie nur eingeschränkt verwendbar	Studie nur eingeschränkt verwendbar	Studie verwendbar trotz Verzerrungspotential und fehlendem Komparatorarm

* In der US-EAP wurde ein Patient irrtümlich nach 5 Monaten Lost-to-follow-up mit einer neuen Patientennummer eingeschlossen. Alle Ergebnisse wurden nachträglich für diesen Patienten unter der ursprünglichen Patientennummer zusammengefasst.

Die verbleibenden vier Studien (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP sowie Phase I) wurden gemäß verschiedener in Tabelle 4-41 dargestellter Kriterien genauer auf eine Verwendbarkeit innerhalb des Value Dossiers untersucht.

Ein Kriterium, das die Studien für eine weitere Berücksichtigung bei der Argumentation des Zusatznutzens erfüllen mussten, ist der konsekutive Patienteneinschluss. Der konsekutive Patienteneinschluss ist für die ERIVANCE-Studie gegeben und kann für die verbleibenden beiden Studien (STEVIE, US-EAP) aufgrund von Zentrenzahl und Rekrutierungszeitraum als wahrscheinlich angenommen werden. Mit der Phase I-Studie wurde eine Studie identifiziert, für die ein konsekutiver Patienteneinschluss nicht als gegeben angenommen werden kann, da sie nur in drei Zentren durchgeführt wurde. Trotz geeigneter Indikation kann sie daher im Value Dossier nur eingeschränkt verwendet werden.

Die US-EAP-Studie und die STEVIE-Studie haben im Gegensatz zur Phase I Studie und zur ERIVANCE-Studie keinen wissenschaftlich-analytisch bestimmten Analysezeitpunkt, so dass Wirksamkeitsaussagen nur sehr eingeschränkt interpretierbar bzw. wenig belastbar sind. Für die STEVIE-Studie hat noch keine geplante Analyse stattgefunden, alle verfügbaren Analysen waren DSMB-Updates. Trotz geeigneter Indikation können die beiden Studien STEVIE-Studie und US-EAP-Studie im Value Dossier auch nur eingeschränkt verwendet werden.

In den Studien STEVIE, US-EAP wurde für bewertende Wirksamkeitsendpunkte (ORR und PFS) zudem kein IRF als unabhängiges Review-Board eingesetzt. Da für die ERIVANCE-Studie für bewertende Wirksamkeitsendpunkte ein IRF eingesetzt wurde, können die Studiendaten dieser Endpunkte der STEVIE-Studie und der US-EAP-Studie nicht mit der ERIVANCE Studie verglichen werden und für die Bewertung des Zusatznutzens eingesetzt werden.

In dem vorliegenden Dossier wurde daher zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Vismodegib ausschließlich die pivotale ERIVANCE-Studie herangezogen. Der Vollständigkeit halber werden die Daten der anderen Studien dennoch dargestellt. Die Argumentation des Zusatznutzens beruht aufgrund der o.g. Unterschiedlichkeit der Studien jedoch ausschließlich auf den Daten der ERIVANCE-Studie.

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden dennoch alle Studien (ERIVANCE-Studie, STEVIE-Studie, US-EAP Studie und Phase I Studie) herangezogen; für diesen Endpunkt sind der Verlauf der Erkrankung und Baselinewerte weniger entscheidend für die Interpretation der Daten. Damit ist auch sichergestellt, dass zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Vismodegib alle verfügbaren Informationen herangezogen werden. Wegen der Unterschiedlichkeit der Studien wurde jedoch auf einen Pooling-Ansatz verzichtet. Die Ergebnisse werden unabhängig voneinander dargestellt, jedoch gemeinsam interpretiert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SHH4476g (ERIVANCE)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase II	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0 bis 2, Lebenserwartung >12 Wochen	104 Patienten (33 smBCC, 71 laBCC)	Studienbeginn: 10.Februar 2009; Final- konfirmatorischer Datenschnitt 26.November 2010 Datenschnitte 26. Mai 2011, 28.November 2011 29.Mai 2012 und 29. November 2012 Geplantes Studienende Februar 2014	Multizentrisch: 31 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, USA Zeitraum: 02/2009-02/2010	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrates (bewertet von einem unabhängigen Gremium, IRF) Patientenrelevante Sekundäre Endpunkte: IRF-bewertetes Progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben Lebensqualität (SF-36) unerwünschte Ereignisse
MO25616 (STEVE)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase II	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0 bis 2, Lebenserwartung >12 Wochen	Laufende Studie; Zielzahl 800 Patienten DSMB-Updates bei 75, 150 und 300 Patienten durchgeführt)	Studienbeginn: Juni 2011 Geplantes Studienende: Januar 2016	International, multizentrisch: 132 Zentren in 30 Ländern (Argentinien, Australien Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland,	Primärer Endpunkt: Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit laBCC oder smBCC Patientenrelevante Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben Lebensqualität (Skindex- 16)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Ungarn, Irland, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Türkei, UK) Zeitraum: 06/2011 – voraussichtlich 01/2016	
SHH4811g (US-EAP)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase: Expanded Access- Studie	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0, 1 oder 2, Lebenserwartung >12 Wochen	121 Patienten, (63 (52,1%) laBCC, 58 (47,9%) smBCC, davon 1 (0,8%) <i>lost to follow-up</i>)	Studienbeginn: 12.Mai 2010; Studienende: 23.April 2012	multizentrisch: 11 Studienzentren in den USA Zeitraum: 05/2010 – 04/2012	Primärer Endpunkt: Zugang zu Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC oder metastasiertem BCC die keine zufriedenstellende Behandlungsalternative haben Patientenrelevante Sekundäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse
SHH3925g (Phase I)	Einarmig, offen, unkontrolliert, Phase I	Erwachsene Patienten mit histologisch dokumentierter, unheilbarer, lokal	68 Patienten (mit allen Tumorarten), davon 33 BCC- Patienten, davon 10	Studienbeginn: April 2007; Studienende: November 2009	USA, 01/2007 – 11/2009	primäre Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		fortgeschrittener oder metastasierter solider bösartiger Tumorerkrankung, die nach First-Line- und Second-Line-Therapie fortgeschritten war Für Einschluss in die Basalzellkarzinom-Kohorte: histologisch bestätigtes BCC von mindestens einer metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen Läsion	Patienten, die die zugelassene Dosierung von Vismodegib 150mg Hartkapsel erhielten			<p>Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der maximalen tolerierbaren Dosis (MTD) und Charakterisierung der dosis-begrenzten Toxizität (DLT) durch Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. • Charakterisierung der pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer einzelnen Dosis bzw. mehreren Dosen Vismodegib. • Bestimmung der empfohlenen Dosis und des Zeitplans von Vismodegib zur Wirksamkeitsüberprüfung für Phase II. <p>Patientenrelevante sekundäre Ziele: keine</p>

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vismodegib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SHH4476g (ERIVANCE)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie (zugelassene Formulierung und Dosierung)	laBCC Patienten: Inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC Patienten: keine
MO25616 (STEVIE)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie (zugelassene Formulierung und Dosierung)	laBCC Patienten: Inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC Patienten: keine
SHH4811g (US-EAP)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie (zugelassene Formulierung und Dosierung)	laBCC Patienten: Inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC Patienten: keine
SHH3925g (Phase I)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie (zugelassene Formulierung und Dosierung) (Nur zehn Patienten in der Studie haben Vismodegib in dieser zugelassenen Formulierung erhalten)	histologisch dokumentierte, unheilbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte solide bösartige Tumorerkrankung, die nach einer Erstlinien-Therapie und einer Zweitlinien-Therapie fortgeschritten ist

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (ERIVANCE: Efficacy-Evaluable Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	37 (38,5)	28 (44,4)	9 (27,3)
männlich	59 (61,5)	35 (55,6)	24 (72,7)
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	96 (100)	63 (100)	33 (100)
Alter in Jahren			
Mittelwert (StD)	61,5 (15,2)	61,4 (16,9)	61,6 (11,4)
Median	62,0	62,0	62,0
Min-Max	21-101	21-101	38-92
Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
18-40	8 (8,3)	7 (11,3)	1 (3)
41-64	44 (45,8)	26 (41,3)	18 (54,5)
≥65	44 (45,8)	30 (47,6)	14 (42,2)
Gewicht in kg			
Mittelwert (StD)	82,8 (20,0)	86,1 (21,5)	76,5 (15,3)
Median	79,50	82,20	74,80
Min-Max	52,0-170,0	52,0-170,0	54,2-122,0
Ethnie, Anzahl (%)			
nicht hispanisch/Latino	94 (97,9)	61 (96,8)	33 (100)
hispanisch/Latino	1 (1,0)	1 (1,6)	0
NA	1 (1,0)	1 (1,6)	0
ECOG Performance Status, Anzahl (%)			
0	61 (63,5)	48 (76,2)	13 (39,4)
1	32 (33,3)	13 (20,6)	19 (57,6)
2	3 (3,1)	2 (3,2)	1 (3,0)
Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)			
1	49 (51,0)	40 (63,5)	9 (27,3)
2	16 (16,7)	12 (19,0)	4 (12,1)
3	15 (15,6)	6 (9,5)	9 (27,3)
3+	16 (16,7)	5 (7,9)	11 (33,3)
Ort der Läsionen, Anzahl (%)			
Knochen	1 (1,0)	0	1 (3,0)
Leber	2 (2,1)	0	2 (6,1)
Lunge	22 (22,9)	0	22 (66,7)
Lymphknoten	7 (7,3)	0	7 (21,2)

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
Abdomen	0	0	0
Mediastinum	3 (3,1)	0	3 (9,1)
ZNS	2 (2,1)	0	2 (6,1)
Pelvis	0	0	0
Haut/Weichgewebe	1 (1,0)	0	1 (3,0)
Schädel	19 (19,8)	18 (28,6)	1 (3,0)
Ohr	8 (8,3)	8 (12,7)	0
Wange	9 (9,4)	8 (12,7)	1 (3,0)
Nase	9 (9,4)	9 (14,3)	0
Stirn	17 (17,7)	15 (23,8)	2 (6,1)
Kinn	0	0	0
Nacken	5 (5,2)	3 (4,8)	2 (6,1)
Rücken	6 (6,3)	6 (9,5)	0
Brustkorb	0	0	0
Arm	4 (4,2)	4 (6,3)	0
Bein	1 (1,0)	1 (1,6)	0
Andere	23 (24,0)	19 (30,2)	4 (12,1)
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation	in Monaten	in Monaten	in Monaten
Mittelwert (StD)	163 (145,4)	196 (151,7)	99 (108,4)
Median	117,8	169,4	66,1
Range	1-522	1-512	1-522
Jegliche vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Operation	88 (91,7)	56 (88,9)	32 (97,0)
Bestrahlung	36 (37,5)	17 (27,0)	19 (57,6)
Systemische Therapie (d. h. systemisch und/ oder topisch)	17 (17,7)	7 (11,1)	10 (30,3)
Mediane Behandlungsdauer (Monate)	12,9 (0,7-36,6)	NB	NB
StD: Standardabweichung (Standarddeviation) NA: nicht verfügbar (not available) NB: nicht berichtet ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group			

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (MO25616, 150 Patienten DSMB-Datenschnitt) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	MO25616 (STEVIE)		
	Alle Patienten (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	64 (42,7)	60 (43,5)	4 (33,3)
männlich	86 (57,3)	78 (56,5)	8 (66,7)
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	66 (44,0)	56 (40,6)	10 (83,3)
nicht anwendbar ^b	84 (56,0)	82 (59,4)	2 (16,7)
Alter in Jahren			
Mittelwert (StD)	66,7 (18,96)	67,3 (19,46)	60,1 (9,01)
Median	67,0	69,0	61,0
Min-Max	19-98	19-98	42-73
fehlender Wert	2	1	1
Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
<65	68 (45,3%)	60 (43,5%)	8 (66,7%)
≥65	80 (53,3%)	77 (55,8%)	3 (25,0%)
fehlender Wert	2	1	1
Gewicht in kg			
Mittelwert (StD)	75,1 (23,57)	75,0 (24,18)	76,2 (16,05)
Median	72,0	72,0	71,3
Min-Max	27 - 179	27 - 179	53 - 113
fehlender Wert	7	7	0
ECOG Performance Status, Anzahl (%)			
0	95 (64,2)	89 (65,4)	6 (50,0)
1	37 (25,0)	34 (25,0)	3 (25,0)
2	16 (10,8)	13 (9,6)	3 (25,0)
fehlender Wert	2	2	0
Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)			
1	104 (69,3)	96 (69,6)	8 (66,7)
2	26 (17,3)	25 (18,1)	1 (8,3)
3	13 (8,7)	11 (8,0)	2 (16,7)
3+	7 (4,7)	6 (4,3)	1 (8,3)
Ort der Läsionen, Anzahl (%)			
Haut	139 (92,7)	137 (99,3)	2 (16,7)
Kopf	117 (78,0)	116 (84,1)	1 (8,3)
Nacken	21 (14,0)	21 (15,2)	0
Rumpf	26 (17,3)	26 (18,8)	0

	MO25616 (STEVIE)		
	Alle Patienten (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)
Extremitäten	15 (10,0)	15 (10,9)	0
Andere Hautstellen	25 (16,7)	24 (17,4)	1 (8,3)
Lymphknoten	2 (1,3)	0	2 (16,7)
Knochen	3 (2,0)	0	3 (25,0)
Lunge	8 (5,3)	0	8 (66,7)
Leber	3 (2,0)	0	3 (25,0)
Andere Stellen	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (16,7)
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)			
Mittelwert (StD)	12,7 (11,51)	12,9 (11,88)	10,8 (5,67)
Median	9,6	9,1	11,4
Range	0 – 52	0 – 52	0 – 20
fehlender Wert	1	1	0
vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Bestrahlung ^a	39 (26,0)	31 (22,5)	8 (66,7)
keine	111 (74,0)	107 (77,5)	4 (33,3)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Range)	144 (2 - 302)	153,5 (2 - 302)	107 (58 – 259)
StD: Standardabweichung (Standarddeviation) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group a: nur Angaben zur Bestrahlung b: nicht anwendbar (not applicable) In Frankreich wurde „Rasse“ als nicht anwendbar erhoben.			

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (MO25616, 300 Patienten DSMB-Datenschnitt) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	MO25616 (STEVIE)		
	Alle Patienten (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	119 (39,7)	113 (40,6)	6 (27,3)
männlich	181 (60,3)	165 (59,4)	16 (72,7)
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	174 (58,0)	156 (56,1)	18 (81,8)
andere ^c	1 (0,3)	1 (0,4)	0
nicht anwendbar ^b	125 (41,7)	121 (43,5)	4 (18,2)
Alter in Jahren			
Mittelwert (StD)	69,2 (17,54)	69,6 (17,82)	64,6 (13,04)
Median	72,5	73,0	62,5
Min-Max	18-98	18-98	42-96
Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
<65	114 (38,0)	101 (36,3)	13 (59,1)
≥65	186 (62,0)	177 (63,7)	9 (40,9)
Gewicht in kg			
Mittelwert (StD)	75,7 (21,80)	75,6 (22,12)	76,4 (17,82)
Median	72,8	72,8	72,8
Min-Max	27-179	27-179	53-114
fehlender Wert	12	12	0
ECOG Performance Status, Anzahl (%)			
0	183 (62,0)	174 (63,7)	9 (40,9)
1	75 (25,4)	67 (24,5)	8 (36,4)
2	37 (12,5)	32 (11,7)	5 (22,7)
fehlender Wert	5	5	0
Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)			
1	207 (69,0)	196 (70,5)	11 (50,0)
2	51 (17,0)	46 (16,5) ^d	5 (22,7)
3	26 (12,0)	23 (8,3)	3 (13,6)
3+	16 (5,3)	13 (4,7)	3 (13,6) ^d
Ort der Läsionen, Anzahl (%)			
Haut	280 (93,3)	274 (98,6)	6 (27,3)
Kopf	221 (73,7)	220 (79,1)	1 (4,5)
Nacken	37 (12,3)	35 (12,6)	2 (9,1)
Rumpf	60 (20,0)	60 (21,6)	0
Extremitäten	41 (13,7)	40 (14,4)	1 (4,5)

	MO25616 (STEVIE)		
	Alle Patienten (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Andere Hautstellen	49 (16,3)	49 (17,6)	3 (13,6)
Lymphknoten	6 (2,0)	1 (0,4)	5 (22,7)
Knochen	9 (3,0)	0	9 (40,9)
Lunge	14 (4,7)	0	14 (63,6)
Leber	4 (1,3)	0	4 (18,2)
Andere Stellen	9 (3,0)	4 (1,4)	5 (22,7)
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)			
Mittelwert (StD)	12,1 (11,97)	12,1 (12,18)	11,9 (9,17)
Median	8,5	8,1	9,9
Range	0 – 52	0 – 52	0 – 46
fehlender Wert	2	2	0
vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Operation ^a	201 (67,0)	nb	nb
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Range)	176,5 (1 - 455)	176,5 (2 - 455)	180,0 (1 – 413)
<p>StD: Standardabweichung (Standarddeviation) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group nb: nicht berichtet a: nur Angaben zur allen Patienten berichtet b: nicht anwendbar (not applicable): In Frankreich wurde „Rasse“ als nicht anwendbar erhoben. c: ein Patient gab unter „andere“ „arabisch“ an d: ein laBCC-Patient gab die Anzahl der Läsionen unter metastatische Läsionen an und ein smBCC-Patient gab die Anzahl der Läsionen unter lokal fortgeschrittene Läsionen an Quelle: [90]</p>			

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (SHH4811g) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4811g (US-EAP)		
	Alle Patienten (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	31 (26,1)	19 (30,6)	12 (21,1)
männlich	88 (73,9)	43 (69,4)	45 (78,9)
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	116 (97,5)	60 (96,8)	56 (98,2)
NA	3 (2,5)	2 (3,2)	1 (1,8)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	62,7 (14,7)	62,3 (16,0)	63,1 (13,2)
Median	62,0	61,0	63,0
Min-Max	24 - 100	26 - 92	24 - 100
Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
18-40	7 (5,9)	5 (8,1)	2 (3,5)
41-64	59 (49,6)	30 (48,4)	29 (50,9)
≥65	53 (44,5)	27 (43,5)	26 (45,6)
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	81,3 (21,9)	80,9 (23,1)	81,7 (20,8)
Median	79,0	75,9	79,8
Min-Max	39 - 145	47 - 138	39 - 145
fehlender Wert	6	6	0
Ethnie, Anzahl (%)			
nicht hispanisch/Latino	108 (90,8)	55 (88,7)	53 (93,0)
hispanisch/Latino	5 (4,2)	3 (4,8)	2 (3,5)
NA	6 (5,0)	4 (6,5)	2 (3,5)
ECOG Performance Status, Anzahl (%)			
0	69 (58,0)	39 (62,9)	30 (52,6)
1	41 (34,5)	19 (30,6)	22 (38,6)
2	9 (7,6)	4 (6,5)	5 (8,8)
Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)			
1	58 (48,7)	34 (54,8)	24 (42,1)
2	23 (19,3)	13 (21,0)	10 (17,5)
3	24 (20,2)	9 (14,5)	15 (26,3)
3+	14 (11,8)	6 (9,7)	8 (14,0)

	SHH4811g (US-EAP)		
	Alle Patienten (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Ort der Läsionen, Anzahl (%)			
Haut	90 (75,6)	61 (98,4)	29 (50,9)
Skalp	30 (25,2)	24 (38,7)	6 (10,5)
Gesicht	45 (37,8)	40 (64,5)	5 (8,8)
Nacken	26 (21,8)	14 (22,6)	12 (21,1)
Rumpf	17 (14,3)	11 (17,7)	6 (10,5)
Arm	10 (8,4)	7 (11,3)	3 (5,3)
Bein	4 (3,4)	4 (6,5)	0 (0,0)
Andere Hautstellen	28 (23,5)	12 (19,4)	16 (28,1)
Lunge	30 (25,2)	0 (0,0)	30 (52,6)
Lymphknoten	16 (13,4)	0 (0,0)	16 (28,1)
Knochen	16 (13,4)	0 (0,0)	16 (28,1)
Leber	4 (3,4)	0 (0,0)	4 (7,0)
Andere Stellen	16 (13,4)	0 (0,0)	12 (21,1)
		4 (6,5)	
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	8,6 (12,5)	12,1 (15,0)	4,9 (7,7)
Median	3,213	6,198	2,407
Range	0,02 - 53,21	0,02 - 53,21	0,09 - 41,34
Jegliche vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Operation	111 (93,3)	57 (91,9)	54 (94,7)
Bestrahlung	55 (46,2)	20 (32,3)	35 (61,4)
Systemische Therapie	31 (26,1)	11 (17,7)	20 (35,1)
Mediane Behandlungsdauer in Monaten (Range)	5,5 (0,4 - 19,6)	NA NA	NA NA
SD: Standardabweichung (Standarddeviation) NA: nicht verfügbar (not available) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Quelle: [87]			

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (SHH3925g) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH3925g (Phase I)		
	BCC-Patienten NF 150 mg (n=10)	laBCC-Patienten NF 150 mg (n=2)	mBCC-Patienten NF 150 mg (n=8)
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	3 (30,0)	n.a.	n.a.
männlich	7 (70,0)	n.a.	n.a.
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Alter in Jahren			
Mittelwert (StD)	55,9 (8,82)	n.a.	n.a.
Median	60,5	n.a.	n.a.
Min-Max	41-65	n.a.	n.a.
Gewicht in kg			
Mittelwert (StD)	96,03 (38,19)	n.a.	n.a.
Median	96,05	n.a.	n.a.
Min-Max	47,5-191,4	n.a.	n.a.
ECOG Performance Status, Anzahl (%)			
0	6 (60,0)	n.a.	n.a.
1	4 (40,0)	n.a.	n.a.
2	0	n.a.	n.a.
Ethnie, Anzahl (%)			
nicht hispanisch/Latino	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%)			
Mittelwert (StD)	1,5 (1,08)	n.a.	n.a.
Median	1,0	n.a.	n.a.
Min-Max	0-4	n.a.	n.a.
Ort des Primärtumors	nb	n.a.	n.a.
vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Bestrahlung	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Operation	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Systemisch	6 (60,0)	n.a.	n.a.
Mediane Behandlungsdauer	n.a.	n.a.	n.a.
StD: Standardabweichung (Standarddeviation) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group			

NF: Neue Wirkstoffformulierung CA: Karzinom nb: nicht berichtet n.a.: nicht verfügbar (not available) Daten aus [89]
--

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

Studiendesign

Die pivotale Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Die Indikationen lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC) und symptomatisches metastasiertes BCC (smBCC) wurden separat betrachtet. Es wurden 104 Patienten (71 klassifiziert als laBCC, 33 klassifiziert als smBCC) in die Studie eingeschlossen.

Die Studie MO25616 (STEVIE) ist eine einarmige, offene Phase-II-Studie. Ziel dieser Phase-II Studie ist die Beurteilung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC). Bis 2016 sollen etwa 800 Patienten rekrutiert werden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine formalen Analysen vor. Es wurden lediglich DSMB-Auswertungen durchgeführt. Da eine DSMB-Auswertung mit 150 Patienten an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde, sind diese Daten auch Teil des vorliegenden Dossiers.

Die Studie SHH4811g (US-EAP) ist eine einarmige, offene expanded-access-Studie. Ziel dieser Studie war es, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC) ohne zufriedenstellende Therapieoption eine Behandlung mit Vismodegib vor Zulassung zu ermöglichen. Des Weiteren wurden die Sicherheit von Vismodegib und die objektive Ansprechrate mittels RECIST untersucht. Es wurden insgesamt 120 Patienten (57 mit metastasiertem BCC, 63 mit lokal fortgeschrittenem BCC) in die Studie eingeschlossen.

Die Studie SHH3925g (Phase I) ist eine einarmige, offene Phase I-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Analysepopulationen

SHH4476g (ERIVANCE)

Alle 104 (33 smBCC, 71 laBCC) rekrutierten Patienten wurden auch behandelt (all-enrolled) und bildeten somit auch die All-treated Population (Population für Sicherheitsanalyse).

Davon waren 103 Patienten (33 smBCC, 70 laBCC) in der Tissue-confirmed Population, die alle Patienten mit BCC-Bestätigung durch Baseline-Biopsie oder archiviertes Gewebe umfasst.

96 Patienten (alle 33 behandelten smBCC und 63 laBCC) waren in der Efficacy-Evaluable Population (primäre Auswertepopulation für Wirksamkeit), die alle Patienten mit einem durch einen unabhängigen Pathologen bestätigten BCC zu Baseline bzw. laut Archivbiopsie umfasst.

MO25616 (STEVIE)

Die Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der ITT Population ausgewertet. Die ITT Population wird alle Patienten umfassen, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Unerwünschte Ereignisse werden anhand der Safety Population ausgewertet. Diese Population wird alle Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten haben.

Da für die STEVIE-Studie keine Interimsanalyse geplant war und zum jetzigen Zeitpunkt nur DSMB-Auswertungen durchgeführt wurden, existieren keine vorab geplanten Auswertungen für oben beschriebene Populationen. Es liegt für das Dossier jedoch DSMB-Auswertungen mit 150 und 300 Patienten vor. Für diese Populationen werden vorhandene Auswertungen im Dossier dargestellt.

SHH4811g (US-EAP)

Die 119 Patienten (57 smBCC, 62 laBCC), die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen (Sicherheits-Population).

Die Population für die Wirksamkeitsanalyse (Efficacy-Population) umfasste die 95 Patienten (39 smBCC, 56 laBCC), die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten, eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie hatten und die mindestens eine Tumoruntersuchung im Follow-Up hatten oder innerhalb 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation gestorben waren.

SHH3925g (Phase I)

Die 68 Patienten, die eine Behandlung erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die zugelassene Dosierung von 150 mg Vismodegib in der neuen Formulierung erhielten insgesamt 16 Patienten, von denen zehn BCC-Patienten waren.

Endpunkte

In der ERIVANCE-Studie wurde die objektive Ansprechrates (ORR, bewertet von einem unabhängigen Gremium, IRF) als primärer Endpunkt betrachtet. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte waren:

- Gesamtüberleben
- IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS)
- SF-36
- Unerwünschte Ereignisse

Das primäre Ziel der US-EAP-Studie war es, den Zugang zu Vismodegib für Patienten mit laBCC oder smBCC zu ermöglichen, die keine zufriedenstellende Behandlungsalternative haben. Der patientenrelevante sekundäre Endpunkt in der Studie waren die unerwünschten Ereignisse.

Die STEVIE-Studie untersucht primär die Sicherheit von Vismodegib. Sekundär werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet, die jedoch aufgrund der in Kap. 4.3.2.3.1.4 aufgeführten Kritikpunkte an der STEVIE-Studie im Folgenden nicht näher berichtet werden:

- Gesamtüberleben (OS)
- Lebensqualität

Das primäre Ziel der Phase-I Studie war es, die Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von Vismodegib bei Patienten mit soliden Tumoren zu testen, die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vismodegib näher zu bestimmen und die empfohlene Dosis für die Phase II Studie zu bestimmen. In einer zweiten Phase der Studie wurde die Wirksamkeit von Vismodegib bei Patienten mit laBCC und mBCC untersucht. Primärer Studienendpunkt war die Sicherheit von Vismodegib.

Charakteristika der Studienpopulation bei Studienbeginn

ERIVANCE

Patientencharakteristika

Die Mehrheit der Patienten in der ERIVANCE-Studie war männlich (61,5%) und das mittlere Alter lag bei 61,5 (StD: 15,2) Jahren. Alle Patienten waren weiß und der Großteil der Patienten hatte keinen hispanischen/Latino-Hintergrund (97,9%).

Krankheitscharakteristika

In der ERIVANCE-Studie waren 71 Patienten mit laBCC (68%) und 33 mit smBCC (32%) eingeschlossen. Davon wies die Mehrheit der smBCC-Patienten (58%) einen ECOG-Performance-Status von 1 auf, wohingegen die meisten laBCC-Patienten (76%) einen Status von 0 hatten. Einen ECOG-Status von 2 wiesen in beiden Gruppen nur etwa 3% auf.

Die Mehrheit der smBCC-Patienten (72,7%) hatte zwei oder mehr Läsionen, wohingegen laBCC-Patienten im Schnitt weniger Läsionen aufwiesen (63,5% der Patienten mit einer Läsion).

Der mediane Zeitraum zwischen der allerersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms und dem Studienbeginn war in der ERIVANCE-Studie bei smBCC-Patienten mit 66,1 Monaten (Spanne: 1-522) deutlich kürzer, als bei laBCC Patienten (169,4 Monate, Spanne: 1-512).

Fast alle Patienten wurden vor der Studie bereits operiert (91,7%) und die Mehrheit der smBCC-Patienten (57,6%) wurde vor Studienbeginn bereits bestrahlt.

STEVIE

Patientencharakteristika

Die Mehrheit der Patienten in der STEVIE-Studie war zum 150-Patienten-Datenschnitt männlich (57,3%) und das mittlere Alter lag bei 66,7 (StD: 18,96) Jahren. Zum 300-Patienten-Datenschnitt hatte sich der Anteil männlicher Patienten auf 60,3% erhöht, das mittlere Alter auf 69,2 (StD: 17,54) Jahre. Alle Patienten mit einer Angabe zur Rassenangehörigkeit waren zum 150-Patienten-Datenschnitt weiß, zum 300-Patienten-Datenschnitt waren dies 174 von 175 mit einer Angabe.

Krankheitscharakteristika

Es waren deutlich mehr laBCC-Patienten (92% zum 150-Patienten-Datenschnitt, 92,67% zum 300-Patienten-Datenschnitt) als smBCC-Patienten (8% bzw. 7,33%) in die STEVIE-Studie eingeschlossen. Zu Beginn wies die Hälfte der smBCC-Patienten (50%) einen ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 auf, wohingegen die meisten der laBCC-Patienten (65,4%) einen Status von 0 hatten. Zum 300-Patienten-Datenschnitt lag der Anteil der laBCC-Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 noch bei 62,0%, der der smBCC-Patienten mit einem Satus von 1 oder 2 war auf 59,1% angestiegen.

Sowohl Patienten mit laBCC als auch smBCC hatten mehrheitlich (69,6% bzw. 66,7%) nur eine Läsion zu Beginn der Studie. Zum 300-Patienten-Datenschnitt war dieser Anteil der laBCC-Patienten auf 70,5% gestiegen, der der smBCC-Patienten hingegen auf 50% gesunken.

Der mediane Zeitraum zwischen der allerersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms und dem Studienbeginn war in der STEVIE-Studie (konträr zu ERIVANCE und US-EAP) bei smBCC-Patienten mit 11,4 Jahren bzw. 136,8 Monaten¹⁶ (Spanne 0-20 Jahre bzw. 0-240 Monate) länger als bei laBCC Patienten (9,1 Jahre bzw. 109,2 Monate, Spanne: 0-52 Jahre bzw. 0-624 Monate). Zum 300-Patienten-Datenschnitt lag das Verhältnis noch bei 9,9 Jahren bzw. 118,8 Monaten (Spanne: 0-46 Jahre bzw. 0-552 Monate) bei smBCC gegenüber 8,1 Jahren bzw. 97,2 Monaten (Spanne: 0-52 Jahre bzw. 0-624 Monate) bei laBCC.

¹⁶ Die Angaben zu Monatszahlen wurden aus den in der Studie berichteten Jahresangaben mittels Multiplikation mit 12 näherungsweise bestimmt. Die Monatsangaben werden zusätzlich zur besseren Vergleichbarkeit der Daten angegeben.

US-EAP

Patientencharakteristika

Fast Dreiviertel der Patienten in der US-EAP-Studie war männlich (73,3%) und das mittlere Alter lag bei 62,5 (StD: 14,7) Jahren. Alle Patienten mit einer Angabe zur Rassenangehörigkeit waren weiß und weniger als 5% der Patienten hatte einen hispanischen/Latino-Hintergrund (4,2%).

Krankheitscharakteristika

Die Verteilung der laBCC bzw. smBCC-Patienten war mit 52,5% bzw. 47,5% fast ausgeglichen. Zu Beginn der US-EAP-Studie wies sowohl die Mehrheit der smBCC-Patienten (52,6%), als auch der laBCC-Patienten (61,9%) einen ECOG-Performance-Status von 0 auf. Einen ECOG-Status von 2 wiesen in beiden Gruppen nur etwa 4 bzw. 5 Patienten (laBCC bzw. smBCC) auf.

Der mediane Zeitraum zwischen der allerersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms und dem Studienbeginn war in dieser Studie bei smBCC-Patienten mit 58,8 Monaten (Spanne: 1-496) deutlich kürzer als bei laBCC Patienten (148,8 Monate, Spanne: 0,24-638,5).¹⁷

Fast alle Patienten wurden vor der Studie bereits operiert (92,1% bzw. 94,7% der laBCC bzw. smBCC-Patienten) und die Mehrheit der smBCC-Patienten (61,4%) wurde vor Studienbeginn bereits bestrahlt.

Phase I

Patientencharakteristika

Die Mehrzahl der BCC-Patienten in der Phase I Studie, die die zu vermarktende Dosierung von Vismodegib (150 mg Hartkapsel einmal täglich) erhielten, war männlich (70%). Das mittlere Alter lag bei 55,9 (StD: 8,82) Jahren. Alle 10 Patienten waren weiß.

Krankheitscharakteristika

In der Phase I Studie waren 10 BCC-Patienten eingeschlossen, die die zugelassene Dosierung von Vismodegib (150 mg Hartkapsel einmal täglich) erhielten. Davon hatten 2 (20%) laBCC und 8 (80%) mBCC. Die Mehrheit der BCC-Patienten (60%), wies zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 0 auf. Die verbleibenden 40% hatten einen ECOG-Performance Status von 1.

Alle BCC-Patienten in dieser Studie waren bereits bestrahlt und operiert, 60% hatten auch bereits eine systemische Chemotherapie erhalten.

¹⁷ Die Angaben zu Monatszahlen wurden aus den in der Studie berichteten Jahresangaben mittels Multiplikation mit 12 näherungsweise bestimmt. Die Monatsangaben werden zusätzlich zur besseren Vergleichbarkeit der Daten angegeben.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	nein	nein	hoch ^b
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	nein	nein	hoch ^b
SHH4811g (US-EAP)	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	nein	nein	hoch ^b
SHH3925g (Phase I)	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	nein	nein	hoch ^b

a: Nicht zutreffend, da die Studie einarmig und somit offen ist.
b: Generelle Einstufung aufgrund des einarmigen Studiendesigns

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien SHH4476g (ERIVANCE), SHH4811g (US-EAP), MO25616 (STEVIE) und SHH3925g (Phase I) sind einarmige, offene, multizentrische Studien. Aufgrund mehrerer grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung dieser Studien nicht ausgeschlossen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der oben genannten Studien dargestellt. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt, werden zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der Unterschiedlichkeit der Studien lediglich die Daten der ERIVANCE-Studie herangezogen. Die in der ERIVANCE-Studie geplante primäre Analyse basiert auf einem Datenschnitt zum 26. November 2010 und wird im Folgenden als final-konfirmatorische Analyse bezeichnet. Da die ERIVANCE-Studie eine einarmige Studie ist, ist es besonders wichtig, dass Designmerkmale, die zentral für die Integrität der Studie sind, bei der Wahl des für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Datenschnitts berücksichtigt werden. Damit ist der präspezifizierte final-konfirmatorische Datenschnitt, der auch mit der Fallzahlplanung und der Beantwortung der medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellung (der Wirksamkeit) korrespondiert, jener auf dem auch die Argumentation zum Zusatznutzen von Vismodegib basiert. Da im Laufe des Zulassungsprozesses weitere Datenschnitte dieser Studie analysiert und bei den Behörden eingereicht wurden, werden zusätzlich alle vier weiteren Datenschnitte der ERIVANCE-Studie im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Datenschnitt vom 26. Mai 2011 (6-Monats-Update)
- Datenschnitt vom 28. November 2011 (12-Monats-Update)
- Datenschnitt vom 29. Mai 2012 (18-Monats-Update)
- Datenschnitt vom 29. November 2012 (24-Monats-Update)

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wird sowohl der final-konfirmatorische Datenschnitt als auch das 18-Monats-Update herangezogen. Das 18-Monats-Update wird an dieser Stelle zusätzlich herangezogen, um zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Vismodegib neben dem final-konfirmatorischen Datenschnitt auch den aktuellsten Datenschnitt zu berücksichtigen, der auch der EMA zur Bewertung zur Verfügung gestellt wurde.

Zur US-EAP-Studie wird der Datenschnitt des Studienberichts am 23. April 2012 dargestellt. Bei der STEVIE-Studie handelt es sich um eine laufende Studie, für die keine formalen Interimanalysen geplant wurden. Im Dossier werden Daten aus einem DSMB-Update mit 150 Patienten und einem DSMB-Update mit 300 Patienten berichtet. Für die Phase-I Studie wird der Datenschnitt des Studienberichts vom 03. November 2009 dargestellt.

Die in Tabelle 4-50 dargestellte Übersicht soll den Ablauf der Datensammlung noch erleichtern.

Tabelle 4-50: Übersicht über die verfügbaren Datenerhebungen der dargestellten Studien

Studie						
SHH4476g (ERIVANCE)	Bezeichnung Analysezeitpunkt	Final- konfirmatorische Analyse	6-Monats-Update	12-Monats-Update	18-Monats- Update	24-Monats- Update
	Datenschnitt	26. November 2010	26. Mai 2011	28. November 2011	29. Mai 2012	29. November 2012
MO25616 (STEVIE)	Lediglich DSMB-Updates verfügbar; es wurden keine formalen Interimsanalysen geplant (DSMB Updates bei 150 Patienten und 300 Patienten)					
SHH4811g (US-EAP)	dargestellter Datenschnitt	23. April 2012				
SHH3925g (Phase I)	dargestellter Datenschnitt	03. November 2009				

Da die Ergebnisse der einarmigen Studien zur Nutzenbewertung mittels eines historischen Vergleichs der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gegenübergestellt werden, werden in den folgenden Tabellen sowohl die Ergebnisse der einzelnen Studien, als auch die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC aus dem historischen Vergleich dargestellt. Aus diesem Grund wird die Tabellenüberschrift aus der Dokumentvorlage leicht modifiziert und eine Spalte für BSC aus dem historischen Vergleich eingefügt.

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde definiert als die Zeit von der ersten Vismodegib-Dosis bis zum Tod (aus jeglicher Ursache). Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde für Patienten, die am letzten Kontaktdaten am Leben waren, zensiert.
MO25616 (STEVIE)	Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde definiert als die Zeit von der ersten Behandlung bis zum Tod (aus jeglicher Ursache). Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde für Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben waren, zensiert (zum letzten bekannten Datum). Patienten mit keiner post-baseline-Information wurden zum Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Vismodegib zensiert.
SHH4811g (US-EAP)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben. Im Studienprotokoll wurde festgelegt, dass alle Patienten Vismodegib erhalten bis es im Markt (USA) zugelassen und verfügbar ist.
SHH3925g (Phase I)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	hoch	nein	ja ^a	nein	nein	hoch
MO25616 (STEVIE)	hoch	nein	ja	unklar ^b	nein	hoch
SHH4811g (US-EAP)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.					
SHH3925g (Phase I)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.					

^a ITT in diesem Setting interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss

^b da die finale, geplante Auswertung noch nicht stattgefunden hat, kann dieser Punkt noch nicht beurteilt werden

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial auch für alle betrachteten Endpunkte in berichteten Studien als „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle

	BSC (Historische Kontrolle) ^a		SHH4476g (ERIVANCE)														
			Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	laBCC	smBCC	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
# Ereignis ^b (%) # zensiert (%)	nicht bekannt	nicht bekannt	13 (13,5) 83 (86,5)	6 (9,5) 57 (90,5)	7 (21,2) 26 (78,8)	18 (18,8) 78 (81,3)	8 (12,7) 55 (87,3)	10 (30,3) 23 (69,7)	21 (21,9) 75 (78,1)	8 (12,7) 55 (87,3)	13 (39,4) 20 (60,6)	24 (25,0) 72 (75,0)	9 (14,3) 54 (85,7)	15 (45,5) 18 (54,5)	26 (27,1) 70 (72,9)	10 (15,9) 53 (84,1)	16 (48,5) 17 (51,1)
Mediane Zeit ^c 95% KI ^d	nicht bekannt	nicht bekannt	NE [16,89; NE]	NE [17,61; NE]	NE [13,86; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [18,10; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	24,1 [14,32; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	30,92 [18,13; NE] ^f	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	33,4 [18,10; NE]
Überlebensrate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie ^e 95% KI ^d	nicht bekannt	nicht bekannt	86,2 [77,85; 94,47]	91,6 [83,54; 99,67]	75,5 [57,34; 93,62]	87,5 [80,57; 94,42]	93,1 [86,49; 99,63]	77,3 [62,48; 92,09]	nb	93,1 [86,62; 99,63]	78,0 [63,60; 92,40]	87,9 [81,15; 94,60]	93,1 [86,62;9 9,63]	78,7 [64,65;92, 70]	87,9 [81,15; 94,60]	93,1 [86,62; 99,63]	78,7 [64,65; 92,70]

Daten aus [9] und [91] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [92] (6-Monats-Update) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. [94] (18-Monats-Update) bzw. [95] (24-Monats-Update)
 BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht; nb= nicht berichtet
 a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.
 b: Ereignis: Tod
 c: in Monaten
 d: 2-seitiges 95%-KI
 e: Final-konfirmatorische Analyse: 4 bzw. 6 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben
 6 Monate: 4 bzw. 7 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben
 12 Monate: 4 bzw. 7 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben
 18 Monate: 4 bzw. 7 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben
 24 Monate: 4 bzw. 7 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben
 f: Angabe im Dokument [94] in Tagen, in Monate umgerechnet mit Faktor 30,4

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus MO25616 (STEVIE) und historischer Kontrolle (ITT-Population)

	BSC (Historische Kontrolle) ^a		MO25616 (STEVIE)					
			Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	laBCC	smBCC	Gesamt-population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt-population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
# Ereignis ^b (%) # zensiert (%)	nicht bekannt	nicht bekannt	6 (4,0) 144 (96,0)	5 (3,6) 133 (96,4)	1 (8,3) 11 (91,7)	12 (4,0) 288 (96,0)	10 (3,6) 268 (96,4)	2 (9,1) 20 (90,9)
Mediane Zeit ^c 95% KI ^d	nicht bekannt	nicht bekannt	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]
Überlebensrate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie ^e 95% KI ^d	nicht bekannt	nicht bekannt	nb	nb	nb	nb	nb	nb

Daten aus [96] bzw. [90]
 BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht; nb= nicht berichtet
 a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.
 b: Ereignis: Tod
 c: in Monaten
 d: 2-seitiges 95%-KI
 e: Die Daten zur Überlebensrate in % nach einem Jahr nach Eintritt in die Studie wurden nicht analysiert, da bis zum 300-Patienten DSMB Output lediglich 12 Ereignisse (Tod) in der Gesamtpopulation stattgefunden haben

laBCC, OS, Studienergebnisse

Vismodegib:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population sechs Todesfälle (9,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 91,6% (95%-KI: [83,54;99,67]).

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der gefundenen Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine für den historischen Vergleich verwertbaren Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf OS bei Patienten mit laBCC identifiziert werden.

In einigen der gefundenen Quellen werden wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt allgemeine Angaben zum Überleben bei den betrachteten Patienten gemacht. Die von den Autoren zur Verfügung gestellten Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes sowie zu den eingesetzten Therapien reichen jedoch nicht aus, um den Effekt von BSC auf den Endpunkt OS zu bestimmen. Die in der Literatur gemachten Angaben zum Gesamtüberleben sind vielmehr eine Beschreibung der Erfahrungen zur allgemeinen Überlebenszeit bei Patienten mit laBCC bei Nichtbehandlung. Diese sind aufgrund der hochindividuellen Grundverläufe äußerst breit gestreut.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben muss daher als unbekannt angenommen werden.

laBCC, OS, Historischer Vergleich Vismodegib vs. BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC, OS, Studienergebnisse

Vismodegib:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population sieben Todesfälle (21,2%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 75,5% (95%-KI: [57,34;93,62]).

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der gefundenen Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine für den historischen Vergleich verwertbaren Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf OS bei Patienten mit smBCC identifiziert werden.

In einigen der gefundenen Quellen werden wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt allgemeine Angaben zum Überleben bei den betrachteten Patienten gemacht. Die von den Autoren zur Verfügung gestellten Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes sowie zu den eingesetzten Therapien reichen jedoch nicht aus, um den Effekt von BSC auf den Endpunkt OS zu bestimmen. Die in der Literatur gemachten Angaben zum Gesamtüberleben sind vielmehr eine Beschreibung der Erfahrungen zur allgemeinen Überlebenszeit bei Patienten mit smBCC bei Nichtbehandlung. Diese sind aufgrund der hochindividuellen Grundverläufe äußerst breit gestreut.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben muss daher als unbekannt angenommen werden.

smBCC, OS, Historischer Vergleich Vismodegib vs. BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

OS: weitere Analysen**Sensitivitätsanalysen**

Für die Sensitivitätsanalysen erfolgt kein historischer Vergleich, da mit diesen ausschließlich die Belastbarkeit des OS-Schätzers in den Studien beurteilt werden soll.

Sensitivitätsanalysen: OS über verschiedene Datenschnitte**laBCC, OS, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update**

Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Updates der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population acht Todesfälle (12,7%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 93,1% (95%-KI: [86,49;99,63]).

smBCC, OS, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Zum gleichen Zeitpunkt waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population zehn Todesfälle (30,3%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 77,3% (95%-KI: [62,48;92,09]).

laBCC, OS, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Updates der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population acht Todesfälle (12,7%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 93,1% (95%-KI: [86,62;99,63]).

smBCC, OS, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Zum gleichen Zeitpunkt waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population 13 Todesfälle (39,4%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 24,1 Monate (95%-KI: [14,32;NE]). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 78,0% (95%-KI: [63,60;92,40]).

laBCC, OS, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population neun Todesfälle (14,3%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 93,12% (95%-KI: [82,70;97,36]).

smBCC, OS, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Zum gleichen Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population 15 Todesfälle (45,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 30,9 Monate (95%-KI: [18,13;NE]). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 78,7% (95%-KI: [60,39;89,22]).

laBCC, OS, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Updates der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population zehn Todesfälle (15,9%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 93,1% (95%-KI: [86,62;99,63]).

smBCC, OS, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Zum gleichen Zeitpunkt des 24-Monats-Updates waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population 16 Todesfälle (48,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 33,4 Monate (95%-KI: [18,10;NE]). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 78,7% (95%-KI: [64,65;92,70]).

4.3.2.3.3.2 Objektive Ansprechrate (ORR) IRF-bewertet – 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 4-55: Operationalisierung der IRF-bewerteten objektiven Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
	<p>Der patientenrelevante Endpunkt IRF-bewertete objektive Ansprechrate wurde nur in der ERIVANCE-Studie adäquat erhoben.</p> <p>In der Tabelle ist dennoch für jede Studie der Vollständigkeit halber neben der Operationalisierung von ORR bewertet durch ein IRF auch die Operationalisierung von ORR bewertet durch einen Prüfarzt sowie die Operationalisierung der Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt. Die Ergebnisse von ORR bewertet durch einen Prüfarzt sowie der Dauer des Ansprechens (bewertet durch ein IRF und bewertet durch einen Prüfarzt) werden im Anschluss an die Ergebnisse von ORR/IRF im Abschnitt Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>ORR/IRF:</p> <p>Das objektive Ansprechen ist definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Für Patienten mit laBCC wurde ein zusammengesetzter Endpunkt verwendet, der die externen Tumormasse, Ulzeration (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und den RECIST-Kriterien (RECIST 1.0 bei Patienten mit radiographisch messbarer Erkrankung) beinhaltet. Außerdem wurden histologische Tumorbiopsien vom Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Standardisierte digitale Fotos, Tumorbiopsien und radiographische Abbildungen (von Patienten mit RECIST-messbarer Erkrankung) wurden vom IRF beurteilt. Für Patienten mit smBCC erfolgte die Beurteilung des Ansprechens nach den RECIST-Kriterien und Bilder wurden von einem IRF beurteilt.</p> <p>In dieser Studie wurden zwei IRF und ein unabhängiger pathologischer Review zur Beurteilung des Ansprechens bei der final-konfirmatorischen Analyse herangezogen. CoreLab Partners (Princeton, NJ) untersuchten Läsionen bei allen smBCC-Patienten und Läsionen von laBCC-Patienten, die eine RECIST-messbare Komponente (im CT oder MRT) aufwiesen. Canfield Scientific (Fairfield, NJ) untersuchten äußerlich sichtbare Läsionen bei laBCC-Patienten mittels standardisierter Fotos. Die unabhängige Pathologin Barbara Egbert, M.D. (Stanford Medical Center, Stanford, CA), reviewte archiviertes Tumorgewebe aller Patienten, sowie Tumorbiopsien zu Studienbeginn (Baseline) und während der Studie (Post-Baseline) von laBCC-Patienten.</p> <p>Die ORR ist der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen in der Studienpopulation.</p> <p>Um die Belastbarkeit des ORR/IRF-Schätzers zu beurteilen, werden verschiedene Sensitivitätsanalysen des Endpunktes ORR/IRF dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR/IRF über verschiedene Datenschnitte - ORR/IRF mittels anderer Analysepopulationen (All-treated Population, Tissue-confirmed Population) für den final-konfirmatorischen Datenschnitt - ORR/Prüfarzt: Die Operationalisierung ORR/Prüfarzt entspricht der Operationalisierung von ORR/IRF, die Beurteilung des Ansprechens erfolgt jedoch durch den Prüfarzt. - Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch ein IRF sowie bewertet durch einen Prüfarzt an allen Datenschnitten: Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist eine Teilkomponente des Endpunktes ORR. Die Dauer des Ansprechens wurde nur für Patienten definiert und analysiert, die ein objektives Ansprechen erreichten (Responder). Für diese Patienten wurde die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten Eintreten eines kompletten

	<p>oder teilweisen Ansprechens (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder Tod innerhalb 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation. Daten von Respondern, die in dieser Zeitspanne keine Progression aufwiesen und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.</p>
MO25616 (STEVIE)	<p>ORR/IRF: Dieser Endpunkt wurde nicht erhoben. Die beiden Analysen ORR/Prüfarzt und Dauer des Ansprechens (bewertet durch einen Prüfarzt) werden dennoch als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p> <p>ORR/Prüfarzt: Das beste Gesamtansprechrate (best overall response rate (BORR)) ist definiert als die Anzahl an Patienten mit komplettem oder teilweisem Ansprechen (beurteilt vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1) dividiert durch die Gesamtzahl der behandelten Patienten, für die das Ansprechen beurteilt wurde (also Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline).</p> <p>Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens wurde nur für Patienten definiert, die ein objektives Ansprechen (CR oder PR) erreichten (Responder). Für diese Patienten wurde die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten Eintreten eines kompletten oder teilweisen Ansprechens (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder Tod (jeglicher Ursache).</p> <p>Für Patienten, die nach der Response weder eine Progression erfuhren noch verstarben, wurde die Dauer des Ansprechens zum Datum der letzten Tumoruntersuchung oder dem letzten Follow-Up zur Untersuchung der Krankheitsprogression, zensiert. Dies erfolgte durch den Prüfarzt.</p>
SHH4811g (US-EAP)	<p>ORR/IRF: Dieser Endpunkt wurde nicht erhoben. Die Analyse ORR/Prüfarzt wird dennoch als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p> <p>ORR/Prüfarzt: Das objektive Ansprechen ist für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das vom Prüfarzt mittels RECIST 1.0 beurteilt wurde. Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung wurden auf Krankheitsprogression untersucht, wenn es klinisch angezeigt war. Sowohl für laBCC als auch für mBCC-Patienten wurde eine neue BCC-Läsion > 5 mm als Progression gewertet, sofern sie vorab nachweislich noch nicht bestand oder nicht als BCC eingestuft wurde.</p> <p>Dauer des Ansprechens: Die Dauer des objektiven Ansprechens wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p>
SHH3925g (Phase I)	<p>ORR/IRF: Das objektive Ansprechen ist definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte nach RECIST 1.0. Um eine unabhängige Bestätigung des Ansprechens zu erhalten, wurde für eine ausgewählte Patientengruppe (29 Patienten) eine radiologische Bewertung durch ein IRF durchgeführt. Diese ausgewählte Patientengruppe umfasst alle Patienten mit BCC, die eine RECIST-messbare Erkrankung hatten und die auf Vismodegib angesprochen haben (nach RECIST</p>

1.0 PR oder CR). Die Bewertung durch das IRF bestand im Wesentlichen in einer Bewertung der radiologischen Untersuchungen, der Bilder und anderer relevanter klinischer Informationen durch einen Radiologen und beratende Onkologen.

ORR IRF wurde jedoch nicht systematisch erhoben, sondern lediglich für Prüfarzt-Responder. Der Endpunkt kann daher nicht analysiert werden, da ein Prüfarzt Non-Responder auch ein IRF-Responder hätte sein können.

Die beiden Analysen ORR/Prüfarzt und Dauer des Ansprechens (bewertet durch ein IRF und bewertet durch einen Prüfarzt) werden als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

- ORR/Prüfarzt:
Die Operationalisierung ORR/Prüfarzt entspricht der Operationalisierung von ORR/IRF, die Beurteilung des Ansprechens erfolgt jedoch durch den Prüfarzt.
- Dauer des Ansprechens (Prüfarzt-bewertet):
Für Patienten mit einem objektiven Ansprechen wurde die Dauer des objektiven Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache innerhalb 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR bewertet durch ein IRF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORR/IRF						
SHH4476g (ERIVANCE)	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
MO25616 (STEVIE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SHH4811g (US-EAP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SHH3925g (Phase I)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial auch für alle betrachteten Endpunkte als „hoch“ bewertet.

In der ERIVANCE-Studie wurden die CT/MRT-Aufnahmen sowohl durch einen zentralen unabhängigen Review als auch durch das Prüfzentrum bewertet. Die zur Bewertung verwendeten RECIST Kriterien stellen ein etabliertes Bewertungsschema dar. Die final-konfirmatorische Analyse basierte auf dem unabhängigen Review des IRF (independent review facility), der vom Prüfarzt durchgeführte Review stellt jeweils die Sensitivitätsanalyse dar.

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.

Das TREND Statement wird als Berichtsstandard für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.2.5.1 vorgeschlagen. Dieser Standard wird soweit wie möglich in diesem Kontext auch auf nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien angewandt, um die Vollständigkeit der Angaben zu gewährleisten.

Gemäß dem TREND Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten [97]. Das TREND Statement wird für alle Endpunkte aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) aber auch für alle weiteren der Vollständigkeit halber dargestellten Studien (STEVIE-Studie, US-EAP Studie und Phase I Studie) angewandt, und die Vorgehensweise dementsprechend bei den Unterabschnitten für die jeweiligen Endpunkte nicht mehr gesondert diskutiert.

ORR bewertet durch ein IRF

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)

	BSC (Historische Kontrolle) ^a		SHH4476g (ERIVANCE)														
			Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	laBCC	smBCC	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
Anzahl Pat. mit Response	unbekannt	unbekannt	37	27	10	37	27	10	41	30	11	41	30	11	41	30	11
CR	0	0	13	13	0	13	13	0	14	14	0	14	14	0	14	14	0
PR	0	0	24	14	10	24	14	10	27	16	11	27	16	11	27	16	11
SD	unbekannt	unbekannt	45	24	21	45	24	21	42	22	20	42	22	20	42	22	20
PD	unbekannt	unbekannt	9	8	1	9	8	1	9	8	1	9	8	1	9	8	1
Response-rate 95%-KI ^b in%	0	0	38,5 [28,8; 48,9]	42,9 [30,5; 56,0]	30,3 [15,6; 48,2]	38,5 [28,8; 48,9]	42,9 [30,5; 56,0]	30,3 [15,6; 48,2]	42,7 [32,9; 53,2]	47,6 [35,5; 60,6]	33,3 [19,2; 51,8]	42,7 [32,9; 53,2]	47,6 [35,5; 60,6]	33,3 [19,2; 51,8]	42,7 [32,9; 53,2]	47,6 [35,5; 60,6]	33,3 [19,2; 51,8]

Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. Nachauswertungen [94, 95, 98]
 BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall
 CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease
 a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.
 b: 2-seitiges 95%-KI

Da der Endpunkte ORR IRF in der STEVIE-Studie und in der US-EAP Studie nicht und in der Phase-I Studie nicht systematisch erhoben wurde, werden an dieser Stelle keine weiteren ORR IRF Tabellen dargestellt. In der Phase-I Studie wurde dieser Endpunkt lediglich für Prüfarzt Responder erhoben. Da ein Prüfarzt Non-Responder in der Phase-I Studie auch ein IRF-Responder hätte sein können, kann der Endpunkt nicht analysiert werden.

laBCC, ORR/IRF, Studienergebnisse

Vismodegib:

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC eine objektive Ansprechrate von 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]) festgestellt werden. Von den 27 Patienten mit einem objektiven Ansprechen haben 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR/IRF bei Patienten mit laBCC identifiziert werden.

Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR und insbesondere auf IRF-bewertetes ORR gefunden wurden und es auch keine Belege für Spontanremissionen [6] bei laBCC gibt, muss in Hinblick auf CR und PR eine Wirksamkeit von BSC von 0 angenommen werden. Hinsichtlich SD und PD muss von einem unbekanntem Effekt ausgegangen werden.

laBCC, ORR/IRF: Historischer Vergleich: Vismodegib vs. BSC

Im historischen Vergleich ist die Differenz der IRF-bewerteten ORR von Vismodegib in der ERIVANCE-Studie und BSC als Behandlungseffekt zu betrachten. Die ORR für BSC ist null. Somit ergibt sich eine Verbesserung der IRF-bewerteten ORR durch die Behandlung mit Vismodegib um 42,9%. Die medizinische Beurteilung dieses Effektes wird in Abschnitt 4.4.2 erfolgen.

smBCC, ORR/IRF, Studienergebnisse

Vismodegib:

Bei der Beurteilung der Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie konnte eine IRF-bewertete objektive Ansprechrate von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte

dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR/IRF bei Patienten mit smBCC identifiziert werden.

Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR und insbesondere auf IRF-bewertetes ORR gefunden wurden und es auch keine Belege für Spontanremissionen [6] bei smBCC gibt, muss in Hinblick auf CR und PR eine Wirksamkeit von BSC von 0 angenommen werden. Hinsichtlich SD und PD muss von einem unbekanntem Effekt ausgegangen werden.

smBCC, ORR/IRF: Historischer Vergleich: Vismodegib vs. BSC

Im historischen Vergleich ist die Differenz der IRF-bewerteten ORR von Vismodegib in der ERIVANCE-Studie und BSC als Behandlungseffekt zu betrachten. Die ORR für BSC ist null. Somit ergibt sich eine Verbesserung der IRF-bewerteten ORR durch die Behandlung mit Vismodegib um 30,3%. Die medizinische Beurteilung dieses Effektes wird in Abschnitt 4.4.2 erfolgen.

ORR/IRF weitere Analysen

Sensitivitätsanalysen

Für die Sensitivitätsanalysen erfolgt kein historischer Vergleich, da mit diesen ausschließlich die Belastbarkeit des ORR/IRF-Schätzers in den Studien beurteilt werden soll.

Sensitivitätsanalysen: ORR/IRF über verschiedene Datenschnitte

laBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 6-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]) festgestellt werden. Von den 27 Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatten 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

smBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Bei Patienten mit smBCC konnte zum 6-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

laBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 12-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 47,6% (95%-KI: [35,5;60,6]) festgestellt werden. Von den 30 Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatten 14 ein komplettes Ansprechen und 16 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

smBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Bei Patienten mit smBCC konnte zum 12-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 33,3% (95%-KI: [19,2;51,8]) festgestellt werden. Alle elf Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

laBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 18-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 47,6% (95%-KI: [35,5;60,6]) festgestellt werden. Von den 30 Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatten 14 ein komplettes Ansprechen und 16 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

smBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Bei Patienten mit smBCC konnte zum 18-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 33,3% (95%-KI: [19,2;51,8]) festgestellt werden. Alle elf Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

laBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 24-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 47,6% (95%-KI: [35,5;60,6]) festgestellt werden. Von den 30 Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatten 14 ein komplettes Ansprechen und 16 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

smBCC ORR/IRF, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Bei Patienten mit smBCC konnte zum 24-Monats-Update eine objektive Ansprechrate von 33,3% (95%-KI: [19,2;51,8]) festgestellt werden. Alle elf Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

Sensitivitätsanalysen: ORR/IRF mittels anderer Analyse-Populationen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl Pat. mit Response	41	31	10
CR	14	14	0
PR	27	17	10
SD	49	28	21
PD	9	8	1
Responderate 95%-KI ^b in%	39,4 [30,0;49,1]	43,7 [31,9;56,0]	30,3 [15,6;48,2]
Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC. b: 2-seitiges 95%-KI			

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/IRF) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Tissue-confirmed Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)		
	Gesamtpopulation (n=103)	laBCC (n=70)	smBCC (n=33)
Anzahl Pat. mit Response	41	31	10
CR	14	14	0
PR	27	17	10
SD	48	27	21
PD	9	8	1
Responderate 95%-KI ^b in%	39,8 [30,3;49,4]	44,3 [32,4;56,7]	30,3 [15,6;48,2]
Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease			

a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2) . Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC. b: 2-seitiges 95%-KI
--

Für die final-konfirmatorische Analyse wurde die objektive Ansprechrate bewertet durch ein IRF als Sensitivitätsanalyse auch auf der All-treated-Population berechnet. Diese Population unterscheidet sich nur in der Gruppe der laBCC-Patienten von der primären Analysepopulation. Mit IRF-bewertetem Ansprechen von 43,7% (95%-KI: [31,9;56,0]) werden die Ergebnisse der final-konfirmatorischen Analyse der Efficacy-Evaluable-Population bestätigt.

Als weitere Sensitivitätsanalyse für die objektive Ansprechrate wurde das Ansprechen bei der final-konfirmatorischen Analyse auch auf der Tissue-confirmed Population berechnet. Diese Population unterscheidet sich ebenfalls nur in der Gruppe der laBCC-Patienten von der primären Analysepopulation. Mit IRF-bewertetem Ansprechen von 44,3% (95%-KI: [32,4;56,7]) und einem Prüfarzt-bewerteten Ansprechen von 57,1% (95%-KI: [44,7;68,9]) werden die Ergebnisse der beiden oben beschriebenen Analysen bestätigt. Da die Ansprechraten der Sensitivitätsanalysen sehr ähnlich zur Efficacy-Evaluable Population der final-konfirmatorischen Auswertung sind, können die Ergebnisse als robust bezeichnet werden.

Sensitivitätsanalysen ORR/Prüfarzt

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)

	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt														
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6 Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12 Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
Anzahl Pat. mit Response	53	38	15	54	38	16	54	38	16	54	38	16	54	38	16
CR	20	20	0	20	20	0	20	20	0	20	20	0	20	20	0
PR	33	18	15	34	18	16	34	18	16	34	18	16	34	18	16
SD	30	15	15	29	15	14	29	15	14	29	15	14	29	15	14
PD	8	6	2	8	6	2	8	6	2	8	6	2	8	6	2
Responderate 95%-KI ^a in%	55,2 [44,7; 65,4]	60,3 [47,2; 71,7]	45,5 [28,1; 62,2]	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]
Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [92] (6-Monats-Update) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. [99] (18-Monats-Update) bzw. [95] (24-Monats-Update) BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease a: 2-seitiges 95%-KI															

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=130)	laBCC (n=119)	smBCC (n=11)	Gesamt- population (n=276)	laBCC (n=255)	smBCC (n=21)
Anzahl Pat. mit Response	93	91	2	144	140	4
CR	24	24	0	44	44	0
PR	69	67	2	100	96	4
SD	27	21	6	98	88	10
PD	4	2	2	7	5	2
Responserate 95%-KI ^a in% ^b	71,5	76,5	18,2	52,2	54,9	19,0
Daten aus [96] bzw. [100] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease a: 2-seitiges 95%-KI b: Die Daten wurden für das DSMB Update ausschließlich auf dem dargestellten Detaillierungsgrad analysiert. Das 95%-Konfidenzintervall wurde nicht ausgewertet.						

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus SHH4811g (US-EAP) (Efficacy-Evaluable-Population)

	SHH4811g (US-EAP)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=95)	laBCC (n=56)	smBCC (n=39)
Anzahl Pat. mit Response	38	26	12
CR	8	6	2
PR	30	20	10
SD	48	28	20
PD	3	0	3
Responderate 95%-KI ^a in%	39,6 ^b [29,7;50,1]	46,4 [33,0;60,3]	30,8 [17,0;47,6]
Daten aus [87], Table 11 bzw. Tab 10.2/1 BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease a: 2-seitiges 95%-KI b: eine Patientin wurde nach 160 Tagen lost-to-follow up mit einer neuen Patientennummer erneut eingeschlossen und für die finale Analyse unter der ersten vergebenen ID analysiert			

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamt- population (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
Anzahl Pat. mit Response	6	0	6
CR	0	0	0
PR	6	0	6
SD	3	2	1
PD	1	0	1
Responderate 95%-KI ^a in%	60,0 [26,2;87,8]	0	75,0 [34,9;96,8]
Daten aus [89] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease, nb=nicht berichtet (getrennt nach Kohorte)			

a: 2-seitiges 95%-KI

laBCC, ORR/Prüfarzt

In der ERIVANCE-Studie betrug die objektive Ansprechrate bewertet durch einen Prüfarzt zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse 60,3% (95%-KI: [47,2;71,7]). Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Updates war der Wert für ORR/Prüfarzt unverändert. Der Wert für die ORR/Prüfarzt blieb auch zum 18-Monats-Update und zum 24-Monats-Update konstant.

Die Gesamtzahl der Patienten mit Ansprechen betrug nach Prüfarzt-Einschätzung 38 (20 CR und 18 PR). An diesen Prüfarzt-Zahlen änderte sich zum 12- sowie 18- und 24-Monats-Update nichts.

Wurde das Ansprechen in der ERIVANCE-Studie vom Prüfarzt bewertet, ergab sich eine höhere Ansprechrate bei laBCC Patienten als bei der Bewertung durch ein IRF: 60,3% (Prüfarzt) versus 42,9% (IRF). Diese Abweichung zeigt, dass die Bewertung der Prüfarzte eventuell zu optimistisch ist und daher die Prüfarzt-Ergebnisse nicht belastbar sind.

smBCC, ORR/Prüfarzt

In der ERIVANCE-Studie betrug die ORR bewertet durch den Prüfarzt für smBCC Patienten zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse 45,5% (95%-KI: [28,1;62,2]). Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Updates stieg der Wert für ORR/Prüfarzt auf 48,5% (95%-KI: [30,8;66,2]) und blieb zum 18- und 24-Monats-Update konstant.

Die Gesamtzahl der smBCC-Patienten mit Ansprechen nach Einschätzung des Prüfarztes betrug zur final-konfirmatorischen Analyse 15. Alle 15 Patienten hatten eine PR. Die Prüfarzt-Zahlen stiegen zum 12-Monats-Update um einen „Responder“ auf 16 Patienten mit PR an und blieb zum 18- und 24-Monats-Update konstant.

Wurde das Ansprechen in der ERIVANCE-Studie vom Prüfarzt bewertet, ergab sich eine höhere Ansprechrate bei laBCC Patienten als bei der Bewertung durch ein IRF: 45,5% (Prüfarzt) vs. 30,3% (IRF). Diese Abweichung zeigt, dass die Bewertung der Prüfarzte eventuell zu optimistisch ist und daher die Prüfarzt-Ergebnisse nicht belastbar sind.

Sensitivitätsanalyse: DOR bewertet durch IRF

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/IRF) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)														
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Gesamt- populatio n (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
# Ereignis ^a (%)	16 (43,2)	13 (48,1)	3 (30,0)	16 (43,2)	13 (48,1)	3 (30,0)	23 (56,1)	15 (50,0)	8 (72,7)	23 (56,1)	15 (50,0)	8 (72,7)	24 (58,5)	16 (53,3)	8 (72,7)
# zensiert (%)	21 (56,8)	14 (51,9)	7 (70,0)	21 (56,8)	14 (51,9)	7 (70,0)	18 (43,9)	15 (50,0)	3 (27,3)	18 (43,9)	15 (50,0)	3 (27,3)	17 (41,5)	14 (46,7)	3 (27,3)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	7,6 [5,65; 9,66]	7,6 [5,65; 9,66]	7,6 [5,62; NE]	7,6 [6,41; 9,66]	7,6 [6,41; 9,46]	7,6 [5,65; NE]	7,7 [7,36; 9,66]	9,5 [7,36; 21,36]	7,6 [5,52; 9,40]	7,7 [7,36; 9,66]	9,5 [7,49; 21,36]	7,6 [5,62; 9,03]	7,7 [7,36; 9,66]	9,5 [7,49; 21,36]	7,6 [5,62; 9,03]

Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. Nachauswertungen [94, 95, 98]
 BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht
 a: Ereignis: Tod oder Progression
 b: in Monaten
 c: 2-seitiges 95%-KI

Da der Endpunkte DOR IRF in der STEVIE-Studie und in der US-EAP Studie nicht und in der Phase-I Studie nicht systematisch erhoben wurde, werden an dieser Stelle keine weiteren DOR IRF Tabellen dargestellt. In der Phase-I Studie wurde dieser Endpunkt lediglich für Prüfarzt Responder erhoben. Da ein Prüfarzt Non-Responder in der Phase-I Studie auch ein IRF-Responder hätte sein können, kann der Endpunkt nicht analysiert werden.

laBCC, DOR/IRF

Bei der Erhebung der DOR von Patienten mit laBCC in der ERIVANCE-Studie durch ein IRF wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten (95%-KI: [5,65;9,66]) verzeichnet. Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Update war diese auf 9,5 Monate (95%-KI: [7,36;21,36]) angewachsen.

smBCC, DOR/IRF

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse wurde durch das IRF für Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten (95%-KI: [5,62;nicht erreicht]) ermittelt. Auch zum Zeitpunkt des 12-Monats-Update lag dieser Wert unverändert bei 7,6 Monaten (95%-KI: [5,52;9,40]).

Sensitivitätsanalyse: DOR/Prüfarzt

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)

	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt														
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6 Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12 Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
# Ereignis ^a (%)	17 (32,1)	11 (28,9)	6 (40,0)	19 (35,2)	12 (31,6)	7 (43,8)	21 (38,9)	13 (34,2)	8 (50,0)	24 (44,4)	14 (36,8)	10 (62,5)	28 (51,9)	16 (42,1)	12 (75,0)
# zensiert (%)	36 (67,9)	27 (71,1)	9 (60,0)	35 (64,8)	26 (68,4)	9 (56,3)	33 (61,1)	25 (65,8)	8 (50,0)	30 (55,6)	24 (63,2)	6 (37,5)	26 (48,1)	22 (57,9)	4 (25,0)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	9,5 [7,43; 12,91]	7,6 [7,43; NE]	12,9 [5,55; 12,91]	14,8 [9,03; NE]	NE [7,62; NE]	12,9 [5,55; NE]	16,1 [9,49; NE]	NE [9,03; NE]	14,7 [5,55; NE]	16,8 [9,49; NE]	20,3 [9,03; NE]	14,7 [5,55; 17,02]	16,1 [9,49; 26,15]	26,2 [9,03; NE]	14,8 [5,55; 17,02]
Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [92] (6-Monats-Update) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. [99] (18-Monats-Update) bzw. [95] (24-Monats-Update)															
BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall															
a: Ereignis: Tod oder Progression															
b: in Monaten															
c: 2-seitiges 95%-KI															

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=130)	laBCC (n=119)	smBCC (n=11)	Gesamt- population (n=276)	laBCC (n=255)	smBCC (n=21)
# Ereignis ^a (%)	0	0	0	0	0	0
# zensiert (%)	89 (100)	87 (100)	2 (100)	144 (100)	140 (100)	4 (100)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]

Daten aus [96] bzw. [100]
 BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht
 a: Ereignis: Tod oder Progression
 b: in Monaten
 c: 2-seitiges 95%-KI

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus SHH3925g (Phase I) (Wirksamkeits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamt- population (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
# Ereignis ^a (%)	3 (50,0)	nicht berechenbar ^d	3 (50,0)
# zensiert (%)	3 (50,0)		3 (50,0)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	8,3 [3,71; NE]	nicht berechenbar ^d	8,3 [3,71; NE]

Daten aus [89]
 BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht
 a: Ereignis: Tod oder Progression
 b: in Monaten
 c: 2-seitiges 95%-KI
 d: keiner der beiden Patienten zeigte in der Gruppe ein Ansprechen

laBCC, DOR/Prüfarzt

Die mediane Dauer des Ansprechens bewertet durch die Prüfarzte bestätigte in der ERIVANCE-Studie die Ergebnisse der IRF-Bewertung bei der final-konfirmatorischen Analyse für Patienten mit laBCC (jeweils 7,6 Monate).

smBCC, DOR/Prüfarzt

Die mediane Dauer des Ansprechens bewertet durch die Prüfarzte betrug für smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie 12,9 Monate vs. 7,6 Monate bewertet durch ein IRF.

4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben IRF-bewertet – 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 4-68: Operationalisierung des IRF-bewerteten progressionsfreien Überlebens (PFS)

Studie	Operationalisierung
	<p>Der patientenrelevante Endpunkt IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben wurde nur in der ERIVANCE-Studie erhoben.</p> <p>In der Tabelle ist für jede Studie der Vollständigkeit halber die Operationalisierung von PFS bewertet durch ein IRF und die Operationalisierung von PFS bewertet durch einen Prüfarzt dargestellt. Die Ergebnisse von PFS bewertet durch einen Prüfarzt werden im Anschluss an die Ergebnisse von PFS/IRF im Abschnitt Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>PFS/IRF: Die Dauer des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) wurde definiert als die Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur ersten Krankheitsprogression oder dem Tod innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde für Patienten, die in dieser Zeitspanne keine Progression aufwiesen und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende nicht verstarben, zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.</p> <p>Um die Belastbarkeit des PFS/IRF-Schätzers zu beurteilen, werden verschiedene Sensitivitätsanalysen des Endpunktes PFS/IRF dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS/IRF über verschiedene Datenschnitte - PFS/Prüfarzt: Siehe Operationalisierung PFS/IRF, die Bewertung wurde lediglich durch einen Prüfarzt durchgeführt.
MO25616 (STEVIE)	<p>PFS/IRF: Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p> <p>Die Analyse PFS/Prüfarzt wird dennoch als Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse der ERIVANCE-Studie dargestellt.</p> <p>PFS Prüfarzt: Die Dauer des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) wurde definiert als die Zeit von der ersten Therapie bis zur ersten Krankheitsprogression oder dem Tod (jeglicher Ursache), je nachdem, was zuerst eintrat. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde für Patienten, die keine Progression aufwiesen oder starben, zum Datum der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Dies wurde vom Prüfarzt bewertet.</p>
SHH4811g (US-EAP)	<p>PFS/IRF: Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p> <p>PFS/Prüfarzt: Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p>
SHH3925g (Phase I)	<p>PFS/IRF: Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p> <p>Die Analyse PFS/Prüfarzt wird dennoch als Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse der ERIVANCE-Studie dargestellt.</p> <p>PFS/Prüfarzt: Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) wurde definiert als die</p>

Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende mit Vismodegib.

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS bewertet durch ein IRF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
MO25616 (STEVIE)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SHH4811g (US-EAP)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SHH3925g (Phase I)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a.: nicht anwendbar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial auch für alle betrachteten Endpunkte als „hoch“ bewertet. Die Beurteilung der Krankheitsprogression in der ERIVANCE-Studie mittels CT/MRT-sowie (bei laBCC-Patienten) fotodokumentarischer Aufnahmen wurde sowohl durch einen zentralen unabhängigen Review als auch durch das Prüfzentrum durchgeführt. Die zur Bewertung verwendeten RECIST Kriterien stellen ein etabliertes Bewertungsschema dar. Die final-konfirmatorische Analyse basierte auf dem unabhängigen Review des IRF, der vom Prüfarzt durchgeführte Review stellt die Sensitivitätsanalyse dar.

Da die STEVIE- und Phase-I-Studien einarmig und somit offen waren, erfolgte die Erhebung des Endpunktes PFS jeweils unverblindet. Die zur Bewertung verwendeten RECIST Kriterien

stellen zwar ein etabliertes Bewertungsschema dar, jedoch kann aufgrund des Studiendesigns ein potentiell hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PFS/IRF aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle

	BSC (Historische Kontrolle) ^a		SHH4476g (ERIVANCE)														
			Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	laBCC	smBCC	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
# Ereignis ^b (%)	un-bekannt	un-bekannt	48 (50,0)	33 (52,4)	15 (45,5)	48 (50,0)	33 (52,4)	15 (45,5)	59 (61,5)	37 (58,7)	22 (66,7)	60 (62,5)	38 (60,3)	22 (66,7)	61 (63,5)	39 (61,9)	22 (66,7)
# zensiert (%)			48 (50,0)	30 (47,6)	18 (54,5)	48 (50,0)	30 (47,6)	18 (54,5)	37 (38,5)	26 (41,3)	11 (33,3)	36 (37,5)	25 (39,7)	11 (33,3)	35 (36,5)	24 (38,1)	11 (33,3)
Mediane Zeit ^c 95% KI ^d	un-bekannt	un-bekannt	9,5 [7,49; 11,53]	9,5 [7,39; 11,93]	9,5 [7,36; NE]	9,5 [7,49; 11,53]	9,5 [7,39; 11,93]	9,5 [7,36; NE]	9,5 [7,49; 11,53]	9,5 [7,43; 14,75]	9,5 [7,36; 11,07]	9,5 [7,49; 11,53]	9,5 [7,43; 14,75]	9,5 [7,36; 11,07]	9,5 [7,49; 11,53]	9,5 [7,43; 14,75]	9,5 [7,36; 11,07]

Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. Nachauswertungen [94, 95, 98]
 BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht; nb= nicht berichtet
 a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.
 b: Ereignis: Tod oder Progression
 c: in Monaten
 d: 2-seitiges 95%-KI

laBCC, PFS/IRF, Studienergebnisse

Vismodegib:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit laBCC eine mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,49;11,53]).

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf IRF-bewertetes PFS bei Patienten mit laBCC identifiziert werden.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt IRF-bewertetes PFS muss daher als unbekannt angenommen werden.

laBCC, PFS/IRF: Historischer Vergleich: Vismodegib vs. BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt IRF-bewertetes PFS unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC, PFS/IRF, Studienergebnisse

Vismodegib:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit smBCC ebenfalls eine mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;nicht erreicht]).

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf IRF-bewertetes PFS bei Patienten mit smBCC identifiziert werden.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt IRF-bewertetes PFS muss daher als unbekannt angenommen werden.

mBCC, PFS/IRF: Historischer Vergleich: Vismodegib vs. BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt IRF-bewertetes PFS unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

PFS/IRF, weitere Analysen**Sensitivitätsanalysen**

Für die Sensitivitätsanalysen erfolgt kein historischer Vergleich, da mit diesen ausschließlich die Belastbarkeit des PFS/IRF-Schätzers in den Studien beurteilt werden soll.

Sensitivitätsanalysen: PFS/IRF über verschiedene Datenschnitte**laBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update**

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 6-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,39;11,93]) festgestellt werden.

smBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit smBCC zum 6-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;NE]) festgestellt werden.

laBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 12-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,43;14,75]) festgestellt werden.

smBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit smBCC zum 12-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;11,07]) festgestellt werden.

laBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 18-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,43;14,75]) festgestellt werden.

smBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 18-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit smBCC zum 18-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;11,07]) festgestellt werden.

laBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC zum 24-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,43;14,75]) festgestellt werden.

smBCC PFS/IRF, ERIVANCE-Studie 24-Monats-Update

Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit smBCC zum 24-Monats-Update eine gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse unveränderte mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;11,07]) festgestellt werden.

Sensitivitätsanalyse: PFS/Prüfarzt

Zur Sensitivitätsprüfung der PFS/IRF-Daten der ERIVANCE-Studie werden sowohl die PFS/Prüfarzt-Daten, die zusätzlich in der ERIVANCE-Studie erhoben wurden, als auch die PFS/Prüfarzt-Daten aller anderen Studien (STEVIE-Studie und Phase I Studie) verwendet.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)

	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt														
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Alle Patienten (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
# Ereignis ^a (%)	43 (44,8)	26 (41,3)	17 (51,5)	46 (47,9)	27 (42,9)	19 (57,6)	49 (51,0)	29 (46,0)	20 (60,6)	53 (55,2)	31 (49,2)	22 (66,7)	57 (59,4)	33 (52,4)	24 (72,7)
# zensiert (%)	53 (55,2)	37 (58,7)	16 (48,5)	50 (52,1)	36 (57,1)	14 (42,4)	47 (49,0)	34 (54,0)	13 (39,4)	43 (44,8)	32 (50,8)	11 (33,3)	39 (40,6)	30 (47,6)	9 (27,3)
Mediane Zeit ^b	11,1	11,3	9,2	12,8	12,9	9,3	12,8	12,9	9,3	12,8	12,9	9,3	12,8	12,9	9,3
95% KI ^c	[9,26; 12,91]	[9,46; 16,82]	[7,39; NE]	[9,46; 16,82]	[10,22; NE]	[7,39; 16,59]	[9,46; 17,97]	[10,22; NE]	[7,39; 16,59]	[9,5; 18,0]	[10,2; 31,4]	[7,4; 16,6]	[9,46; 17,97]	[10,22; 27,96]	[7,39; 16,59]
Daten aus [9] (Final-konfirmatorische Analyse) bzw. [92] (6-Monats-Update) bzw. [93] (12 Monats-Update) bzw. [99] (18-Monats-Update) bzw. [95] (24-Monats-Update) BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht; nb= nicht berichtet a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI															

Tabelle 4-72: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus MO25616 (STEVIE) (ITT-Population)

	MO25616 (STEVIE): Prüfarzt					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamtpopulation (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamtpopulation (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
# Ereignis ^a (%)	5 (3,3)	3 (2,2)	2 (16,7)	30 (10,0)	25 (9,0)	5 (22,7)
# zensiert (%)	145 (96,7)	135 (97,8)	10 (83,3)	270 (90,0)	253 (91,0)	17 (77,3)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [2,0;NE]	NE [NE;NE]	NE [5,7;NE]	NE [NE;NE]
Daten aus [96] bzw. [100] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI						

Tabelle 4-73: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus SHH3925g (Phase I) (Wirksamkeits-Population)

	SHH3925g (Phase I): Prüfarzt		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
# Ereignis ^a (%)	4 (40,0)	nicht berechenbar ^d	4 (50,0)
# zensiert (%)	6 (60,0)		4 (50,0)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [1,18;NE]	nicht berechenbar ^d	10,3 [1,18;NE]
Daten aus [89] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; NE= nicht erreicht; nb= nicht berichtet a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI d: da bei keinem der beiden Patienten in der Gruppe eine Progression auftrat			

laBCC, PFS/Prüfarzt

Die mediane Zeit des PFS für laBCC-Patienten in der ERIVANCE-Studie betrug nach Bewertung des Prüfarztes zur final-konfirmatorischen Analyse 11,3 (95%-KI: [9,46;16,82]). Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Updates war die mediane Zeit des PFS laut Prüfarzt auf 12,9 Monate (95%-KI: [10,22;nicht erreicht]) angewachsen. Die mediane Zeit des PFS laut Prüfarzt war zum Zeitpunkt des 12-Monats-, des 18-Monats- sowie des 24-Monats-Updates unverändert bei 12,9 Monaten (95%-KI: [10,22;nicht erreicht], [10,2;31,4] bzw. [10,22;27,96]).

smBCC, PFS/Prüfarzt

Die mediane Zeit des PFS für smBCC-Patienten in der ERIVANCE-Studie war nach Bewertung des Prüfarztes zur final-konfirmatorischen Analyse 9,2 (95%-KI: [7,39; nicht erreicht]). Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Updates betrug das PFS/Prüfarzt: 9,3 Monate (95%-KI: [7,39;16,59]). Die mediane Zeit des PFS laut Prüfarzt war zum Zeitpunkt des 12-Monats-, des 18-Monats- sowie des 24-Monats-Updates unverändert bei 9,3 Monaten (95%-KI: [7,39;16,59], [7,4;16,6] bzw. [7,39;16,59]).

4.3.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – 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 4-74: Operationalisierung der HRQoL

Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der ERIVANCE-Studie mittels SF-36 untersucht. Der SF-36 ist ein vom Patienten beantworteter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in acht Dimensionen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden), der seine körperliche, soziale oder emotionale Funktionsfähigkeit, sowie sein physisches und psychisches Wohlbefinden misst. Es wird die Änderung zum Ausgangswert im SF-36 nach 12 und 24 Wochen, sowie zum Studienende dargestellt.
MO25616 (STEVIE)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der STEVIE mittels Skindex-16 untersucht.
SHH4811g (US-EAP)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.
SHH3925g (Phase I)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
MO25616 (STEVIE)	hoch	nein	ja	unklar ^a	nein	hoch
SHH4811g (US-EAP)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.					
SHH3925g (Phase I)	Dieser Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.					

^a da die finale, geplante Auswertung noch nicht stattgefunden hat, kann dieser Punkt noch nicht beurteilt werden

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial auch für alle betrachteten Endpunkte in den beiden Studien als „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle

	BSC (Historische Kontrolle) ^c		SHH4476g (ERIVANCE)		
			Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)		
			laBCC	smBCC	Gesamtpopulation (n=96)
SF-36 MCS			n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			49,2 (11,79)	50,5 (12,00)	46,8 (11,17)
Wert an W12 (StD)			51,4 (12,41)	51,8 (12,33)	50,8 (12,76)
Veränderung zu W12 (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	2,2 (11,01)	1,2 (9,10)	4,0 (13,99)
95%-KI			[-0,22;4,62]	[-1,2;3,7]	[-1,4;9,5]
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			n=75	n=51	n=24
Wert an W24 (StD)			49,4 (11,47)	50,4 (11,68)	47,2 (10,93)
Veränderung zu W24 (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	2,3 (9,74)	1,0 (9,66)	5,1 (9,51)
95%-KI			[0,05;4,53]	[-1,7;3,7]	[1,1;9,1]
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			n=20	n=16	n=4
Wert EoS (StD)			49,9 (12,77)	51,0 (11,05)	45,7 (19,85)
Veränderung zu EoS (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	-3,8 (14,44)	-5,3 (15,72)	2,3 (4,72)
95%-KI			[-10,55;2,96]	[-13,7;3,10]	[-5,2;9,8]
SF-36 PCS			n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			49,14 (8,85)	50,9 (7,57)	45,8 (10,24)
Wert an W12 (StD)			47,89 (9,69)	49,0 (8,91)	45,8 (10,89)
Veränderung zu W12 (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	-1,25 (7,33)	-1,9 (6,98)	-0,1 (7,94)
95%-KI			[-2,86;0,36]	[-3,8;0,0]	[-3,1;3,0]
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			n=75	n=51	n=24
Wert an W24 (StD)			49,42 (8,70)	50,6 (7,47)	47,0 (10,64)
Veränderung zu W24 (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	-1,90 (8,05)	-2,6 (8,15)	-0,5 (7,80)
95%-KI			[-3,75;-0,05]	[-4,9;-0,3]	[-3,7;2,8]
Ausgangswert ^{a,b} (StD)			n=20	n=16	n=4
Wert EoS (StD)			45,72 (11,67)	46,2 (12,47)	43,8 (8,86)
Veränderung zu EoS (StD)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	-2,86 (9,67)	-5,2 (8,60)	6,6 (8,43)
95%-KI			[-7,39;1,66]	[-9,8;-0,7]	[-6,8;20,1]
Daten aus [9] und [93]					
ND: nicht durchgeführt, W12: Woche 12, W24: Woche 24, EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch					
a: Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch für die Berechnung an Woche 12 bzw. 24 bzw. EoS beobachtet wurden					
b: alle Angaben: Mittelwert (StD)					
c: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.					

Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt

laBCC, HRQoL, Studienergebnisse

Vismodegib:

In der ERIVANCE-Studie verbesserte sich bei den Patienten mit laBCC der mentale Summenscore um 1,2 bzw. 1,0 Punkte nach 12 bzw. 24 Wochen. Am Ende der Studie wiesen diese Patienten einen um 5,3 Punkte verschlechterten MC-Score auf.

Der körperliche Summenscore verschlechterte sich in der Gruppe der Patienten mit laBCC in der ERIVANCE-Studie zunehmend mit der Zeit (im Mittel um -1,9 bzw. -2,6 bzw. -5,2 Punkte nach 12/24 Wochen bzw. nach Ende der Studie).

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf HRQoL bei Patienten mit laBCC identifiziert werden.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Lebensqualität muss daher als unbekannt angenommen werden.

laBCC, HRQoL, Historischer Vergleich Vismodegib vs BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC, HRQoL, Studienergebnisse

Vismodegib:

In der Gruppe der smBCC-Patienten verbesserte sich der mentale Summenscore nach 12 Wochen im Mittel um 4 Punkte und nach 24 Wochen um 5,1. Am Ende der Studie betrug die mittlere Abweichung zum Baseline-Wert noch 2,3 Punkte.

Der körperliche Summenscore blieb bei den Patienten mit smBCC nach 12 und 24 Wochen nahezu gleich (-0,1 bzw. -0,5 Punkte). Nach Beendigung der Studie lag dieser Wert im Mittel um 6,6 Punkte höher als zu Beginn der Studie.

BSC:

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden für alle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen die Effekte von BSC auf die in der Literatur berichteten Endpunkte dargestellt. Im Rahmen der Recherche zu BSC konnten keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf HRQoL bei Patienten mit smBCC identifiziert werden.

Die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Lebensqualität muss daher als unbekannt angenommen werden.

smBCC, HRQoL, Historischer Vergleich Vismodegib vs BSC

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

HRQoL: Weitere Analysen

Sensitivitätsanalysen

Für die Sensitivitätsanalysen erfolgt kein historischer Vergleich, da mit diesen ausschließlich die Belastbarkeit der Daten der HRQoL zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse in den Studien beurteilen werden soll.

Sensitivitätsanalyse: HRQoL über verschiedene Datenschnitte

Diese Sensitivitätsanalyse ist lediglich für den 6-Monats-Datenschnitt und den 12-Monats-Datenschnitt durchführbar, da für den 18-Monats-Datenschnitt und den 24-Monats-Datenschnitt keine weiteren Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sind. Der Grund hierfür ist, dass lediglich bis Woche 24 Daten zum SF-36 gesammelt wurden und zu diesen Datenschnitten (18 Monate und 24 Monate) keine zusätzlichen Daten und Ergebnisse verfügbar waren. Es werden daher keine Tabellen für den Endpunkt HRQoL für den 18-Monats-Datenschnitt und den 24-Monats-Datenschnitt in diesem Kapitel dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle – 6-Monats-Update

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011) ^c		
	Gesamtpopulation (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
SF-36 MCS	n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert an W12 (StD)	51,44 (12,41)	51,76 (12,33)	50,83 (12,76)
Veränderung zu W12 (StD)	2,20 (11,01)	1,25 (9,10)	4,03 (13,99)
	n=75	n=51	n=24
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert an W24 (StD)	51,67 (11,62)	51,37 (12,93)	52,31 (8,41)
Veränderung zu W24 (StD)	2,29 (9,74)	0,97 (9,66)	5,10 (9,51)

	n=29	n=21	n=8
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert EoS (StD)	46,86 (14,87)	47,33 (14,84)	45,62 (15,90)
Veränderung zu EoS (StD)	-3,74 (12,24)	-5,03 (13,83)	-0,36 (5,93)
SF-36 PCS	n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert an W12 (StD)	47,89 (9,69)	48,98 (8,91)	45,77 (10,89)
Veränderung zu W12 (StD)	-1,25 (7,33)	-1,87 (6,98)	-0,05 (7,94)
	n=75	n=51	n=24
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert an W24 (StD)	47,52 (9,87)	47,99 (9,46)	46,53 (10,82)
Veränderung zu W24 (StD)	-1,90 (8,05)	-2,58 (8,15)	-0,46 (7,80)
	n=29	n=21	n=8
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert EoS (StD)	43,80 (10,76)	42,88 (11,30)	46,23 (9,42)
Veränderung zu EoS (StD)	-4,05 (9,40)	-4,94 (8,07)	-1,74 (12,61)
ND: nicht durchgeführt, W12: Woche 12, W24: Woche 24, EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch a: alle Angaben: Mittelwert b: Der Baselinewert ist beim 6-Monatsdatenschnitt (anders als beim final-konfirmatorischen Datenschnitt) auf Basis aller verfügbaren Patienten berechnet. Der Baselinewert beinhaltet also nicht nur die Patienten, die auch einen Wert an Woche 12/24/EoS haben. n entspricht der Anzahl der Patienten in der Auswertung an W12, W24 bzw. EoS. c: Daten aus [98] Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt			

Tabelle 4-78: Ergebnisse für HRQoL aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle – 12-Monats-Update

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)^c		
	Gesamtpopulation (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
SF-36 MCS	n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a,b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert an W12 (StD)	51,44 (12,40)	51,76 (12,33)	50,83 (12,76)
Veränderung zu W12 (StD)	2,20 (11,01)	1,25 (9,10)	4,03 (13,99)

	n=75	n=51	n=24
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert an W24 (StD)	51,67 (11,62)	51,37 (12,93)	52,31 (8,41)
Veränderung zu W24 (StD)	2,29 (9,74)	0,97 (9,66)	5,10 (9,51)
	n=33	n=22	n=11
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
Wert EoS (StD)	46,13 (14,86)	47,50 (14,51)	43,37 (15,90)
Veränderung zu EoS (StD)	-3,54 (13,09)	-4,01 (14,31)	-2,60 (10,81)
SF-36 PCS	n=82	n=54	n=28
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	47,84 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert an W12 (StD)	47,89 (9,69)	48,98 (8,91)	45,77 (10,89)
Veränderung zu W12 (StD)	-1,25 (7,33)	-1,87 (6,98)	-0,05 (7,94)
	n=75	n=51	n=24
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	47,84 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert an W24 (StD)	47,52 (9,87)	47,99 (9,46)	45,77 (10,89)
Veränderung zu W24 (StD)	-1,90 (8,05)	-2,58 (8,15)	-0,46 (7,80)
	n=33	n=22	n=11
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	47,84 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)
Wert EoS (StD)	43,93 (11,43)	43,52 (11,44)	46,53 (10,82)
Veränderung zu EoS (StD)	-4,96 (10,98)	-4,63 (8,00)	-5,61 (15,84)
ND: nicht durchgeführt, W12: Woche 12, W24: Woche 24, EOS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch a: alle Angaben: Mittelwert b: Der Baselinewert ist beim 6-Monatsdatenschnitt (anders als beim final-konfirmatorischen Datenschnitt) auf Basis aller verfügbaren Patienten berechnet. Der Baselinewert beinhaltet also nicht nur die Patienten, die auch einen Wert an Woche 12/24/EoS haben. n entspricht der Anzahl der Patienten in der Auswertung an W12, W24 bzw. EoS. c: Daten aus [101] Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt			

laBCC, HRQoL, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Bei den Patienten mit laBCC verbesserte sich der mentale Summenscore zum 6-Monats-Update um 1,25 bzw. 0,97 Punkte nach 12 bzw. 24 Wochen. Am Ende der Studie wiesen diese Patienten einen um 5,03 Punkte verschlechterten MC-Score auf.

Der körperliche Summenscore verschlechterte sich der zunehmend mit der Zeit (im Mittel um -1,87 bzw. -2,58 bzw. -4,94 Punkte nach 12/24 Wochen bzw. nach Ende der Studie).

smBCC, HRQoL, ERIVANCE-Studie 6-Monats-Update

Zum 6-Monats-Update verbesserte sich der mentale Summenscore in der Gruppe der smBCC-Patienten nach 12 Wochen im Mittel um 4,03 Punkte und nach 24 Wochen um 5,10. Am Ende der Studie betrug die mittlere Abweichung zum Baseline-Wert -0,36 Punkte.

Der körperliche Summenscore blieb bei den smBCC-Patienten nach 12 und 24 Wochen nahezu gleich (-0,05 bzw. -0,46 Punkte). Nach Beendigung der Studie lag dieser Wert im Mittel um 1,74 Punkte niedriger als zu Beginn der Studie.

laBCC, HRQoL, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Bei den Patienten mit laBCC verbesserte sich der mentale Summenscore zum 12-Monats-Update um 1,25 bzw. 0,97 Punkte nach 12 bzw. 24 Wochen. Am Ende der Studie wiesen diese Patienten einen um 4,01 Punkte verschlechterten MC-Score auf.

Der körperliche Summenscore verschlechterte sich der zunehmend mit der Zeit (im Mittel um -1,87 bzw. -2,58 bzw. -4,63 Punkte nach 12/24 Wochen bzw. nach Ende der Studie).

smBCC, HRQoL, ERIVANCE-Studie 12-Monats-Update

Zum 12-Monats-Update verbesserte sich der mentale Summenscore in der Gruppe der smBCC-Patienten nach 12 Wochen im Mittel um 4,03 Punkte und nach 24 Wochen um 5,10. Am Ende der Studie betrug die mittlere Abweichung zum Baseline-Wert -2,60 Punkte.

Der körperliche Summenscore blieb bei den smBCC-Patienten nach 12 und 24 Wochen nahezu gleich (-0,05 bzw. -0,46 Punkte). Nach Beendigung der Studie lag dieser Wert im Mittel um 5,61 Punkte niedriger als zu Beginn der Studie.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus der STEVIE-Studie (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)		
	Datenschnitt: 17. Mai 2012		
	Gesamtpopulation (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)
Symptome	n=110	n=103	n=7
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	24,0 (23,02)	24,6 (23,04)	14,9 (22,42)
Wert an C2D1 (StD)	17,7 (19,47)	18,6 (19,76)	5,4 (7,87)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-6,3 (18,75)	-6,1 (18,5)	-9,5 (23,54)
	n=46	n=44	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	23,0 (23,24)	22,6 (22,72)	31,3 (44,19)
Wert an C7D1 (StD)	12,3 (19,7)	12,7 (20,05)	4,2 (5,89)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-10,7 (21,99)	-9,9 (21,42)	-27,1 (38,3)
	n=16	n=16	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	33,1 (24,93)	33,1 (24,93)	
Wert EoS (StD)	25,5 (29,26)	25,5 (29,26)	
Veränderung zu EoS (StD)	-7,6 (33,34)	-7,6 (33,34)	n=0
Emotion	n=109	n=102	n=7
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	55,2 (31,37)	56,7 (30,26)	32,7 (40,82)
Wert an C2D1 (StD)	39,1 (33,53)	40,1 (33,44)	24,8 (34,00))
Veränderung zu C2D1 (StD)	-16,0 (21,82)	-16,6 (22,07)	-7,8 (16,76)
	n=46	n=44	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	54,9 (31,14)	55,3 (30,31)	44,0 (62,29)
Wert an C7D1 (StD)	25,4 (27,16)	25,5 (27,09)	28,6 (40,41)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-29,5 (32,00)	-30,1 (32,41)	-15,5 (21,89)
	n=15	n=15	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	60,0 (22,77)	60,0 (22,77)	
Wert EoS (StD)	44,8 (32,29)	44,8 (32,29)	
Veränderung zu EoS (StD)	-15,2 (28,33)	-15,2 (28,33)	n=0
Funktion	n=110	n=103	n=7
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	30,7 (34,51)	31,3 (34,8)	21,4 (30,66)
Wert an C2D1 (StD)	28,9 (35,41)	29,6 (35,95)	18,1 (25,74)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-1,8 (18,58)	-1,7 (19,15)	-3,3 (5,77)

	n=47	n=45	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	27,2 (31,24)	27,6 (31,66)	16,7 (23,57)
Wert an C7D1 (StD)	14,8 (24,85)	14,4 (24,74)	25,0 (35,36)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-12,3 (22,56)	-13,3 (22,56)	8,3 (11,79)
	n=16	n=16	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	26,7 (27,94)	26,7 (27,94)	
Wert EoS (StD)	24,4 (27,40)	24,4 (27,40)	
Veränderung zu EoS (StD)	-2,3 (25,29)	-2,3 (25,29)	n=0
Gesamt	n=110	n=103	n=7
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	39,6 (25,4)	40,7 (24,87)	24,7 (30,42)
Wert an C2D1 (StD)	30,5 (27,61)	31,4 (27,78)	17,9 (23,09)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-9,1 (14,42)	-9,3 (14,64)	-6,8 (11,14)
	n=47	n=45	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	38,0 (23,91)	38,3 (23,42)	32,3 (45,67)
Wert an C7D1 (StD)	18,8 (20,03)	18,7 (19,96)	21,4 (30,2)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-19,3 (18,68)	-19,6 (18,87)	-10,9 (15,47)
	n=16	n=16	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	42,7 (18,64)	42,7 (18,64)	
Wert EoS (StD)	33,8 (24,19)	33,8 (24,19)	
Veränderung zu EoS (StD)	-8,9 (18,93)	-8,9 (18,93)	n=0
Daten aus [96]			
C2D1 = Zyklus 2 Tag 1 (nach ca. 1 Monat Behandlung); C7D1 = Zyklus 7 Tag 1 (nach ca. 6 Monaten Behandlung), EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch			
a: alle Angaben: Mittelwert			
b: Der Baselinewert ist auf Basis aller verfügbaren Patienten berechnet. Der Baselinewert beinhaltet also nicht nur die Patienten, die auch einen Wert zum Zeitpunkt C2D1, C7D1 und EoS haben. n entspricht der Anzahl der Patienten in der Auswertung zum Zeitpunkt C2D1, C7D1 bzw. EoS.			
Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt			

Tabelle 4-80: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus der STEVIE-Studie (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)		
	Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamtpopulation (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Symptome	n=206	n=194	n=12
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	21,3 (22,94)	21,3 (22,46)	21,2 (31,00)
Wert an C2D1 (StD)	13,5 (18,08)	13,5 (17,38)	13,9 (28,11)

Veränderung zu C2D1 (StD)	-7,8 (19,12)	-7,9 (19,22)	-7,3 (18,13)
	n=112	n=103	n=9
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	22,9 (23,34)	22,6 (22,28)	25,5 (34,95)
Wert an C7D1 (StD)	11,8 (19,25)	11,4 (17,87)	15,7 (32,46)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-11,1 (22,67)	-11,2 (23,08)	-9,7 (18,28)
	n=59	n=59	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	23,7 (26,23)	23,7 (26,23)	
Wert EoS (StD)	14,1 (23,62)	14,1 (23,62)	
Veränderung zu EoS (StD)	-9,7 (26,71)	-9,7 (26,71)	n=0
Emotion	n=202	n=190	n=12
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	48,7 (31,95)	49,2 (31,61)	40,5 (37,65)
Wert an C2D1 (StD)	31,8 (31,38)	31,9 (31,21)	30,4 (35,32)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-16,9 (22,91)	-17,3 (23,26)	-10,1 (15,57)
	n=109	n=100	n=9
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	52,2 (30,49)	53,0 (29,65)	43,4 (39,69)
Wert an C7D1 (StD)	22,7 (25,84)	22,8 (25,41)	21,2 (31,89)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-29,5 (29,4)	-30,2 (29,68)	-22,2 (26,46)
	n=58	n=58	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	44,2 (30,74)	44,2 (30,74)	
Wert EoS (StD)	22,8 (28,88)	22,8 (28,88)	
Veränderung zu EoS (StD)	-21,4 (24,98)	-21,4 (24,98)	n=0
Funktion	n=205	n=193	n=12
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	25,7 (32,00)	25,6 (31,90)	28,1 (35,00)
Wert an C2D1 (StD)	21,5 (30,92)	21,2 (30,58)	25,8 (37,18)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-4,3 (19,04)	-4,4 (19,38)	-2,2 (12,74)
	n=111	n=103	n=8
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	27,5 (31,99)	26,6 (31,47)	39,2 (38,49)
Wert an C7D1 (StD)	16,1 (23,93)	15,4 (23,5)	25,8 (28,94)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-11,4 (24,43)	-11,2 (24,3)	-13,3 (27,72)
	n=59	n=59	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	17,4 (25,50)	17,4 (25,50)	
Wert EoS (StD)	12,3 (20,3)	12,3 (20,3)	
Veränderung zu EoS (StD)	-5,1 (17,87)	-5,1 (17,87)	n=0

Gesamt	n=205	n=193	n=12
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	34,6 (25,25)	34,7 (24,89)	31,8 (31,6)
Wert an C2D1 (StD)	24,0 (25,19)	23,9 (24,85)	24,8 (31,44)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-10,6 (15,63)	-10,8 (15,85)	-6,9 (11,34)
	n=113	n=104	n=9
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	36,9 (24,24)	36,9 (23,38)	36,4 (34,41)
Wert an C7D1 (StD)	17,6 (20,44)	17,4 (19,67)	20,4 (29,35)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-19,3 (19,67)	-19,6 (19,76)	-16,0 (19,37)
	n=59	n=59	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	30,8 (22,79)	30,8 (22,79)	
Wert EoS (StD)	17,6 (21,44)	17,6 (21,44)	
Veränderung zu EoS (StD)	-13,2 (16,82)	-13,2 (16,82)	n=0
Daten aus [100] C2D1 = Zyklus 2 Tag 1 (nach ca. 1 Monat Behandlung); C7D1 = Zyklus 7 Tag 1 (nach ca. 6 Monaten Behandlung), EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch a: alle Angaben: Mittelwert b: Der Baselinewert ist auf Basis aller verfügbaren Patienten berechnet. Der Baselinewert beinhaltet also nicht nur die Patienten, die auch einen Wert zum Zeitpunkt C2D1, C7D1 und EoS haben. n entspricht der Anzahl der Patienten in der Auswertung zum Zeitpunkt C2D1, C7D1 bzw. EoS. Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt			

4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil werden die Studien SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitte vom 26. November 2010, 28. November 2011 und 29. Mai 2012, SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) dargestellt. Für diese drei Studien liegt jeweils ein Clinical Study Report (CSR) vor. Eine detaillierte numerische Darstellung und vor allem die medizinische Einordnung und Interpretation der unerwünschten Reaktionen wird vorgenommen.

Für die noch nicht abgeschlossene Studie MO25616 (STEVIE) lag bei Einreichung des Dossiers kein Clinical Study-Report vor. Daher werden die unerwünschten Ereignisse rein numerisch dargestellt. Folgt man dem CONSORT-Statement [102], sollte erst nach Abschluss der Studie und dem Vorliegen des Clinical Study Report eine medizinische Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Nur der Datenschnitt vom 17. Mai 2012 fand Berücksichtigung bei der Zulassung von Vismodegib durch die EMA.

Es liegt kein Clinical Study Report für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) vor, der den Datenschnitt vom 29. November 2012 beinhaltet. Daher erfolgt die rein numerische

Darstellung des Datenschnitts vom 29. November 2012. Dieser Datenschnitt der SHH4476g (ERIVANCE) fand keine Berücksichtigung bei der Zulassung durch die EMA.

Tabelle 4-81: Operationalisierung unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad ≥ 3 sowie 3,4 und 5 Gesamtrate Todesfälle • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse • Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$ für laBCC oder smBCC) gegliedert nach folgenden vier Gruppen: <p>Die Raten dieser häufigen unerwünschten Ereignisse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde entsprechend, falls im jeweiligen CSR bzw. DSMB Outputs abgebildet, auch für die Studien SHH4811g (US-EAP), MO25616 (STEVIE) und SHH3925g (Phase I) dargestellt.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse, die mit dem Hedgehog-Signalweg im Zusammenhang stehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopezie (Haarausfall) - Dysgeusie (Geschmacksstörungen) - Muskelspasmen <p><u>Gastrointestinale Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhoe (Durchfall) - Nausea (Übelkeit) - Emesis (Erbrechen) - Obstipation (Verstopfung) <p><u>Sonstige:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inappetenz (Verminderter Appetit) - Gewichtsverlust - Fatigue (Müdigkeit) - Tussis (Husten) <p><u>Neoplasien (Neubildungen)</u></p>

MO25616 (STEVIE)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß „primary system-organ class (SOC)“ und MedDRA „preferred terms“ kodiert, sowie in Schweregrade gemäß NCI CTCAE eingeteilt. Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• Unerwünschte Ereignisse• Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad ≥ 3 sowie 3,4 und 5 Gesamtrate Todesfälle• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse• Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:<ul style="list-style-type: none">- Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse• Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$ für laBCC oder smBCC in der ERIVANCE Studie) gegliedert nach folgenden vier Gruppen:<p>Die Raten häufiger unerwünschter Ereignisse der Studie SHH 4476g (ERIVANCE) wurde entsprechend auch für die Studie MO25616 (STEVIE) dargestellt.</p><p><u>Unerwünschte Ereignisse, die mit dem Hedgehog-Signalweg im Zusammenhang stehen:</u></p><ul style="list-style-type: none">- Alopezie (Haarausfall)- Dysgeusie (Geschmacksstörungen)- Muskelspasmen<p><u>Gastrointestinale Nebenwirkungen:</u></p><ul style="list-style-type: none">- Diarrhoe (Durchfall)- Nausea (Übelkeit)- Emesis (Erbrechen)- Obstipation (Verstopfung)<p><u>sonstige Unerwünschte Ereignisse:</u></p><ul style="list-style-type: none">- Inappetenz (Verminderter Appetit)- Gewichtsverlust- Fatigue (Müdigkeit)- Tussis (Husten)<p><u>Neoplasien (Neubildungen)</u></p>
---------------------	---

SHH4811g (US-EAP)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß „primary system-organ class (SOC)“ und MedDRA „preferred terms“ kodiert, sowie in Schweregrade gemäß NCI CTCAE eingeteilt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• Unerwünschte Ereignisse• Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad ≥ 3 sowie 3,4 und 5 Gesamtrate Todesfälle• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse• Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:<ul style="list-style-type: none">- Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse- Plattenepithelkarzinom- Amenorrhoe• Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Aufreten $\geq 10\%$ für laBCC oder smBCC in der ERIVANCE Studie) gegliedert nach folgenden vier Gruppen:<p>Die Raten häufiger unerwünschter Ereignisse der Studie SHH 4476g (ERIVANCE) wurde entsprechend auch für die Studie SHH 4811g (US-EAP) dargestellt.</p><p><u>Unerwünschte Ereignisse, die mit dem Hedgehog-Signalweg im Zusammenhang stehen:</u></p><ul style="list-style-type: none">- Alopezie (Haarausfall)- Dysgeusie (Geschmacksstörungen)- Muskelspasmen<p><u>Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse:</u></p><ul style="list-style-type: none">- Diarrhoe (Durchfall)- Nausea (Übelkeit)- Emesis (Erbrechen)- Obstipation (Verstopfung)<p><u>Sonstige Unerwünschte Ereignisse</u></p><ul style="list-style-type: none">- Inappetenz Verminderter Appetit- Gewichtsverlust- Fatigue (Müdigkeit)- Tussis (Husten)<p><u>Neoplasien (Neubildungen)</u></p>
----------------------	---

SHH3925g (Phase I)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß „primary system-organ class (SOC)“ und MedDRA „preferred terms“ kodiert, sowie in Schweregrade gemäß NCI CTCAE eingeteilt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad ≥ 3 sowie 3,4 und 5 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten • Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$ für laBCC oder mBCC in der ERIVANCE Studie) gegliedert nach folgenden vier Gruppen: <p>Die Raten häufiger unerwünschter Ereignisse der Studie SHH 4476g (ERIVANCE) wurde entsprechend auch für die Studie SHH3925g (Phase I) dargestellt.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse, die mit dem Hedgehog-Signalweg im Zusammenhang stehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopezie (Haarausfall) - Dysgeusie (Geschmacksstörungen) - Muskelspasmen <p><u>Gastrointestinale Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhoe (Durchfall) - Nausea (Übelkeit) - Emesis (Erbrechen) - Obstipation (Verstopfung) <p><u>Sonstige:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inappetenz (Verminderter Appetit) - Gewichtsverlust - Fatigue (Müdigkeit) - Tussis (Husten) <p><u>Neoplasien (Neubildungen)</u></p>
-----------------------	---

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
MO25616 (STEVIE)	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
SHH4811g (US-EAP)	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
SHH3925g	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial auch für alle betrachteten Endpunkte als „hoch“ bewertet. Diese Einschätzung gilt für alle im Folgenden betrachteten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der berichteten Studien.

In einarmigen Studien wie den hier berichteten, ist es generell schwierig, unerwünschte Ereignisse niedrig verzerrt zu erheben. Es ist bedingt durch das Studiendesign schlecht abgrenzbar, welche der aufgetretenen Ereignisse krankheitsspezifisch sind und welche auf die Therapie bzw. BSC zurückzuführen sind. Auch aus diesem Grund erfolgt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für unerwünschte Ereignisse als „hoch“.

4.3.2.3.3.5.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			
Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	
Anzahl (%) Patienten mit...												
UE	104 (100,0)	71 (100)	33 (100)	104 (100,0)	71 (100)	33 (100)	104 (100,0)	71 (100)	33 (100)	104 (100)	71 (100)	33 (100)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101] (12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE	116 (97,5)	61 (98,4)	55 (96,5)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-85: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits – Population)

SHH3925g (Phase I)			
Datenschnitt: 03. November 2009			
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE	10 (100)	2 (100,0)	8 (100)
Daten aus [89]			

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten bereits zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und somit auch zu allen weiteren Datenschnitten alle laBCC-Patienten mindestens ein UE. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der UEs bei den laBCC-Patienten n=61 (98,4%). In der Studie SHH3925g (Phase I) betrug die Inzidenz 100 %.

laBCC Fazit/Interpretation

Die meisten dieser UEs waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UEs waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UEs auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UEs nach Absetzen der Vismodegibtherapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UEs das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde bereits zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und somit auch zu allen weiteren Datenschnitten alle smBCC-Patienten mindestens ein UE dokumentiert. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der UEs bei den smBCC Patienten n=57 (96,5%). In der Studie SHH3925g (Phase I) betrug die Inzidenz 100 %.

smBCC Fazit/Interpretation

Die meisten dieser UEs waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UEs waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UEs auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UEs nach Absetzen der Vismodegibtherapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UEs das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.

4.3.2.3.3.5.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
SUE	26 (25,0)	19 (26,8)	7 (21,2)	32 (30,8)	24 (33,8)	8 (24,2)	33 (31,7)	25 (35,2)	8 (24,2)	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94](18-Monats-Update)												

Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

	SHH4811g (US-EAP)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
SUE	18 (15,1)	9 (14,5)	9 (15,8)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. Novmeber 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
SUE	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Daten aus [89]			

laBCC, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erfuhren in der Gruppe der Patienten mit laBCC n=19 (26,8%) Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse. Nach dem 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt: 29. Mai 2012 erhöhte sich der Anteil auf n=28 (39,4 %). In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (14,5%) der laBCC-Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. In der SHH3925g (Phase I) trat kein SUE auf.

laBCC Fazit/Interpretation:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie ein Zusammenhang vom behandelnden Arzt mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei 3 Patienten auf. Diese Ereignisse beinhalteten Cholestase (Gallenstauung), zwei Episoden von pulmonalen Embolien (Lungenembolie), und Herzinsuffizienz (Herzschwäche)

und Pneumonie (Lungenentzündung). Ein kausaler Zusammenhang der pulmonalen und kardialen Ereignisse konnte auf Grund der geringen Fallzahlen und der hohen basalen Inzidenz dieser Ereignisse in der Altersgruppe der laBCC Patienten in der Gesamtbevölkerung bislang nicht etabliert werden [104]. Diese potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegibtherapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan [105] mit aufgenommen worden. Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanz-Überwachung. Ob ein Zusammenhang des Auftretens der Cholestase mit der Vismodegibtherapie besteht, konnte medizinisch-wissenschaftlich bislang nicht geklärt werden. Diese hepatischen Ereignisse werden im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung nach Zulassung weiterhin untersucht.

Bis auf ein SUE, Muskelspasmen mit CTCAE-Grad =3 konnte bei keinem der SUEs in der SHH4811g (US-EAP) ein Zusammenhang mit der Vismodegibtherapie hergestellt werden.

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in allen Vismodegib-Studien niedrig. Ein direkter klinischer Zusammenhang des SUEs mit der Vismodegibtherapie konnte in einem Fall (Muskelspasmen) in der SHH4811g (US-EAP) Studie hergestellt werden. Diese Nebenwirkung bildete sich nach Unterbrechung der Vismodegib-Therapie vollständig zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der SUEs das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.

smBCC, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der ERIVANCE war der Anteil der Patienten mit smBCC, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse gezeigt hatten, mit n=7 (21,1%) etwas kleiner als in der Gruppe der laBCC-Patienten. Nach dem 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt: 29. Mai 2012 erhöhte sich der Anteil beim smBCC auf n=8 (24,2%). In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (15,8%) der smBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei einem Patienten ein SUE auf (12,6%).

smBCC Fazit/Interpretation:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei 1 Patienten auf. Diese Ereignisse beinhaltete eine Synkope (kurz andauernde Bewusstlosigkeit) im Zusammenhang mit Dehydratation. Ein kausaler Zusammenhang der pulmonalen und kardialen Ereignisse konnte auf Grund der geringen Fallzahlen und hohen basalen Inzidenz dieser Ereignisse in der Altersgruppe der smBCC Patienten in der Gesamtbevölkerung bislang nicht aufgestellt werden [104]. Diese potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegibtherapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan [105] mit aufgenommen worden. Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanz-Überwachung.

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in allen Vismodegib-Studien niedrig. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der SUEs das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des smBCC.

4.3.2.3.5.3 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
Therapieabbruch aufgrund UE	13 (12,5)	11 (15,5)	2 ^a (6,1)	17 (16,3)	14 (19,7)	3 (9,1)	16 (15,4)	12 (16,9)	4 (12,1)	21 (20,2)	16 (22,5)	5 (15,2)
a: Patient 20680 hatte „Gewichtsverlust“ als unerwünschtes Ereignis mit Beginn am 16. Juni 2010 und beendete die Therapie am 1. Dezember 2010, nach dem Cut-off. b: Tag180-Antworten zu Frage 3 [106] (S.861) Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101] (12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Therapieabbruch aufgrund UE	7 (5,9)	5 (8,1)	2 (3,5)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-91: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Therapieabbruch aufgrund UE	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Daten aus Dokument [89]			

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=21 (20,2 %) der Patienten mit laBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 5 (8,1%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. Die Abbruchraten waren für laBCC Patienten geringer als in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie. Gründe für die niedrigere Abbruchrate der laBCC Patienten in der SHH4811g (US-EAP) sind nicht bekannt. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach kein Patient die Therapie ab.

smBCC, unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie SHH4811g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UEs ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=5 (15,2 %) der Patienten mit smBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 2 (3,5%) der smBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. Die Abbruchraten waren für smBCC Patienten vergleichbar mit der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach ein Patient (12,6%) die Therapie ab.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation:

Befragungen wurden in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie durchgeführt, um Gründe für den Abbruch der Vismodegib-Therapie bis zur final-konfirmatorische Analyse mit dem Datenschnitt vom 26. November 2010 zu bestimmen (Fragebogen der Gründe für die Abbruchrate aufgrund Entscheidung des Patienten und Entscheidung des Prüfarztes). Insgesamt 30 Patienten der Studie SHH4476g brachen die Behandlung wegen "Entscheidung des Patienten" oder "Entscheidung des Prüfarztes" ab. Basierend auf diesen Interviews waren die häufigsten Gründe für das Absetzen der Behandlung: "Therapieabbruch aufgrund UE": (n=11; 8% bezogen auf die Studienpopulation), "sonstige" (n=8; 8%) und "logistische Herausforderung Reise und Behandlung" (sechs Patienten; 6%).

Nach den Befragungen waren die UEs bei weniger als 50 % der Grund für das Absetzen der Vismodegibtherapie. Bis auf 3 Ausnahmen (je ein Patient mit Müdigkeit, Gewichtsverlust und Dysgeusie (Geschmackstörungen)) waren alle mit Vismodegib assoziierten UEs CTCAE-Grad 3 und 4 therapierbar und reversibel.

Insgesamt zeigen die Therapieabbruchraten, dass die Vismodegib-Therapie von der Mehrzahl der Patienten sehr gut vertragen wurde. Dies ist ein weiterer Hinweis auf das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.

4.3.2.3.3.5.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE 3,4 und 5 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)											
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
UE CTCAE ≥ 3	44 (42,3)	33 (46,5)	11 (33,3)	50 (48,1)	38 (53,5)	12 (36,4)	54 (51,9)	40 (56,3)	14 (42,4)	54 (51,9)	40 (56,3)	14 (42,4)
UE CTCAE =3	29 (27,9)	20 (28,2)	9 (27,3)	31 (29,8)	21 (29,6)	10 (30,3)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)
UE CTCAE =4	8 (7,7)	7 (9,9)	1 (3,0)	12 (11,5)	11 (15,5)	1 (3,0)	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)
UE CTCAE =5	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)
Todesfälle zur final-konfirmatorischen Analyse: 9 (12,7%) in der laBCC- und 7 (21,2%) in der smBCC-Gruppe zum 6-Monats-Update: 11 (15,5%) in der laBCC- und 10 (30,3%) in der smBCC-Gruppe zum 12-Monats-Update: 11(15,5%) in der laBCC- und 13 (39,4%) in der smBCC-Gruppe zum 18-Monats-Update: 12 (16,9%) in der laBCC- und 15 (45,5%) in der smBCC-Gruppe Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE CTCAE ≥ 3	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
UE CTCAE =3	24 (20,2)	11 (17,7)	13 (22,8)
UE CTCAE =4	9 (7,6)	6 (9,7)	3 (5,3)
UE CTCAE =5	2 (1,7)	1 (1,6)	1 (1,8)
Todesfälle: 1 (1,6%) in der laBCC- und 2 (3,5%) in der smBCC-Gruppe			
Daten aus [87]			

Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3,4 und 5 aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

SHH3925g (Phase I)			
Datenschnitt: 03. Novmeber 2009			
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE CTCAE ≥ 3	3 (30,0)	0	3 (37,6)
UE CTCAE =3	3 (30,0)	0	3 (37,6)
UE CTCAE =4	1 (10,0)	0	1 (12,6)
UE CTCAE =5	0	0	0
Daten aus [89]			

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 und Grad 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf

56,3%. Zur final-konfirmatorischen Analyse wiesen dabei 20 Patienten (28,2%) einen CTCAE-Grad =3 auf, sieben Patienten (9,9%) hatten einen Grad = 4 und sechs Patienten (8,5%) einen Grad =5. Zum 18-Monats-Update wurden bei 23 (32,4%) laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, elf Patienten (15,5%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und sechs Patienten (8,5%) hatten einen CTCAE-Grad =5. In der Studie SHH4811g (US-EAP) war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 nicht berichtet. Bei den laBCC-Patienten befanden sich n=11 Patienten (17,7%) mit unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad =3, n=6 (9,7%) Patienten mit CTCAE-Grad =4 und ein Patient (1,6%) mit CTCAE-Grad =5. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei keinem Patient ein CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Grad 3,4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=11 (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 42,4% in der Gruppe der Patienten mit smBCC. Zur final-konfirmatorischen Analyse wiesen dabei neun Patienten (27,3%) einen CTCAE-Grad =3 auf und jeweils ein Patient (3%) einen Grad =4 bzw. =5. Zum 18-Monats-Update wurden bei elf (33,3%) laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, zwei Patienten (6,1%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und ein smBCC-Patient (3,0%) hatte einen CTCAE-Grad =5. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den smBCC Patienten n=17 (29,8%). Hier waren es n=13 Patienten (22,8%) mit unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad =3, n=3 (5,3%) Patienten mit CTCAE-Grad =4 und ein Patient (1,6%) mit CTCAE-Grad =5. In der SHH3925g (Phase I)-Studie traten bei drei Patienten ein CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Davon waren drei CTCAE-Grad =3 (37,6%) und eins CTCAE-Grad =4 (12,6%).

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Bei den Patienten mit laBCC in der SHH4476g (ERIVANCE) war das häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 bei der final-konfirmatorische Analyse Gewichtsabnahme (n=5; 7,0%). Bedingt durch die Dysgeusie und die mit der Vismodegibtherapie im Zusammenhang stehenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse kam es zu den Folgeereignissen verminderter Appetit und zum Gewichtsverlust. Bei 3 Patienten war die Gewichtsabnahme reversibel, bei einem Patienten war die Gewichtsabnahme nicht reversibel. Bei keinem Patienten kam es zu einem CTCAE-Grad 4 oder 5 Gewichtsverlust. Insgesamt ließ sich das Auftreten von Gewichtsverlust durch eine Vismodegib-Therapiepause klinisch sehr gut kontrollieren. Die Inzidenz aller anderen CTCAE-Grad ≥ 3 war kleiner als 5%.

Betrachtet man die in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie die für das Sicherheitsprofil von Vismodegib bedeutenden unerwünschten Ereignisse, so befanden sich unter den UEs CTCAE-Grad =3 der SHH4811g (US-EAP) Studie zwei Muskelspasmen, eine Diarrhoe, eine

Fatigue (Müdigkeit) und ein Plattenepithelkarzinom. Unter den UEs CTCAE-Grad =4 befanden sich zwei Plattenepithelkarzinome (siehe unten) und eine Diarrhoe.

Insgesamt betrachtet war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowohl aus Qualitäts- als auch aus Quantitätsgesichtspunkten in allen Studien vergleichbar und für eine onkologische Studien sehr niedrig. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich die UEs nach Abschluss der Therapie wieder zurück. Alle UEs CTCAE-Grad 3 und 4 waren in der Regel durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren.

Todesfälle laBCC und smBCC:

Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegibtherapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Anmerkung: Nicht alle in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie und SHH4811g (US-EAP) – Studie dokumentierten Todesfälle wurden als CTCAE-Grad 5 unerwünschtes Ereignis dokumentiert.

Bis zum ersten Datenschnitt am 26. November 2010 verstarben in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) insgesamt 16 Patienten (15,4%). Neun der laBCC-Patienten und sieben der smBCC-Patienten (21,2%) waren zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse verstorben. In der laBCC-Kohorte verstarben vier Patienten infolge von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der Therapie und ein Patient wegen der Progression der Grundkrankheit innerhalb von 30 Tage nach Beendigung der Vismodegib-Behandlung. Die entsprechenden Ereignisse waren: Hypovolämischer Schock, akuter Myokardinfarkt, meningeale Erkrankung und Tod aus unbekannter Ursache. Weitere vier Todesfälle ereigneten sich in der "Follow-Up Periode" mehr als 30 Tage nach Beendigung der Vismodegib-Therapie. Eine Todesfall unbekannter Ursache wurde am Tag 44 nach Beendigung der Therapie berichtet. Ein Todesfall ereignete sich aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls am Tag 95 nach Beendigung der Therapie berichtet. Ein Patient verstarb am Fortschreiten der Tumorerkrankung und ein Patient verstarb am 98 Tag nach Beendigung der Therapie an unbekannter Ursache.

In der smBCC-Kohorte war Progression der Grundkrankheit die meistzitierte Todesursache (n=5). Von diesen fünf Patienten verstarb ein Patient innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Vismodegibgabe. Ein Patient verstarb 41 Tage nach der letzten Vismodegib Gabe an einem UE unbekannter Ursache. Ein Patient verstarb 129 Tage nach der letzten Vismodegib-Gabe an Tod unbekannter Ursache.

Eine Überprüfung dieser zum Tod führenden Ereignisse ergab keinen klinischen Zusammenhang zur Vismodegib-Therapie. Sieben Patienten hatten für ihre Todesursachen klinisch signifikante Risikofaktoren.

Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 verstarben 27 Patienten, zwölf Patienten der laBCC-Gruppe (16,9%) und 15 Patienten der smBCC-Gruppe. Bei den bis zum 18-Monats-Update verstorbenen Patienten bestand kein klinischer Zusammenhang zur Vismodegib-Therapie.

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie verstarb ein Patient der laBCC-Kohorte innerhalb der Vismodegib-Therapie an den Folgen einer Schussverletzung. Ein Patient der smBCC-Kohorte verstarb an den Folgen einer *Clostridium difficile*-Infektion neun Tage nach der letzten Vismodegib-Gabe. Ein Patient der smBCC-Kohorte verstarb am Fortschreiten der Tumorerkrankung am letzten Tag der Vismodegib-Therapie. Ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie konnte in keinem Fall hergestellt werden.

In der SHH3925g (Phase I)-Studie kam kein Todesfall vor.

4.3.2.3.3.5 Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurden neben den schwangerschaftsbezogenen keine weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert. In der Studie SHH4811g (US-EAP) wurden neben Schwangerschaft bezogenen UEs das Plattenepithelkarzinom (Squamos Cell Carcinoma, SCC) und die Amenorrhoe als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)											
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
schwangerschaftsbezogenen UE	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
a: während der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet Daten aus [9] (final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101] (12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).

	SHH4811g (US-EAP)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
schwangerschaftsbezogenen UE	0 ^a	0 ^a	0 ^a
Plattenepithelkarzinom	6 (5,0)	6 (9,5)	0
Amenorrhoe/irreguläre Menstruation	4 (3,4) ^b	4 (6,3) ^b	0
a: während der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet			
b: jeweils zwei Patientinnen berichteten von Amenorrhoe bzw. irregulärer Menstruation			
Daten aus [87]			

Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse (SHH4476g (ERIVANCE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I)-Studie)

Der Hedgehog-Signaltransduktionsweg besitzt eine sehr große Bedeutung in der Embryonalentwicklung. Teratogenität ist in präklinischen Modellen sicher etabliert. Genetische Defekte im Hedgehog-Signaltransduktionsweg führen beim Menschen zu schweren Fehlbildungen wie z. B. dem Ausfall der Vorderhirn Entwicklung, zu Mikrozephalie und Zyklopie.

Obwohl noch über keine Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer Vismodegib-Therapie berichtet wurde, gilt die Teratogenität von Vismodegib als wissenschaftlich etabliert und ist Anlass zu ernster Besorgnis. Vismodegib ist in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

Daher werden mit Zulassung von Vismodegib sehr umfangreiche Risikominimierungs-Aktivitäten initiiert, die Schwangerschaften unter Vismodegib-Einnahme verhindern sollen. Diese Maßnahmen sind im Risk Management Plan ([105], siehe Modul 3) festgeschrieben. Daher werden schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse keine oder eine kaum messbare Bedeutung für die Vismodegib-Therapie haben.

Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma, SCC) SHH4811g (US-EAP)

(In der ERIVANCE-Studie und der Phase I Studie wurden Plattenepithelkarzinome nicht als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert).

laBCC

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden 7 SCCs bei laBCC-Patienten dokumentiert. Ein Zusammenhang zur Vismodegibtherapie bestand nicht. Siehe auch Neoplasien in Abschnitt 4.3.2.3.3.5.6.4.

smBCC

Es wurde kein Patient mit Plattenepithelkarzinom in der Studie SHH4811g (US-EAP) dokumentiert.

Amenorrhoe SHH4811g (US-EAP)

(In der ERIVANCE-Studie und der Phase I Studie wurde Amenorrhoe nicht als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert).

laBCC

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden 4 Patientinnen mit laBCC (33 J., 38 J. und 2 X 48 J.) mit Amenorrhoe (ausbleibende Menstruation) dokumentiert. Die Amenorrhoe wird im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung nach der Zulassung überwacht. Siehe hierzu auch RMP 7.2 [105].

smBCC

Es wurde keine Patientin mit Amenorrhoe in der Studie SHH4811g (US-EAP) dokumentiert.

laBCC, smBCC Fazit Interpretation

Das bedeutsamste unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse, die Schwangerschaft im zeitlichen Zusammenhang mit der der Vismodegibtherapie ist bislang bei über 2200 Patientinnen und Patienten noch nicht aufgetreten. Es werden sehr umfangreiche Maßnahmen durchgeführt, um auch zukünftig Schwangerschaften im zeitlichen Zusammenhang mit der Vismodegibtherapie zu verhindern (siehe RMP 7.2 [105]).

Die unerwünschten Ereignisse Amenorrhoe und das Plattenepithelkarzinom besitzen keinen klinischen Stellenwert bei der Behandlung eines laBCC- und smBCC-Patienten.

Die Nichtexistenz von klinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für die Behandlung von laBCC- und smBCC-Patienten mit Vismodegib unterstreicht das günstige Nutzen-Risikoprofil von Vismodegib in dieser Indikation.

4.3.2.3.3.5.6 Gesamtraten häufiger unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten (laBCC oder smBCC) in der pivotalen ERIVANCE-Studie auftreten) – weitere Untersuchungen

Die Raten häufiger unerwünschter Ereignisse (Auftreten $\geq 10\%$ für laBCC oder smBCC) der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) wurde entsprechend, falls im jeweiligen CSR bzw. DSMB Outputs abgebildet, auch für die Studien SHH4811g (US-EAP), MO25616 (STEVIE) und SHH3925g (Phase I) dargestellt.

Muskelspasmen waren in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse (70,4%). Weitere häufige UEs waren Alopezie (Haarausfall) bei 66,2%, Gewichtsabnahme bei 49,3%, Dysgeusie (Geschmacksstörungen) bei 45,1% und Fatigue (Müdigkeit) und Nausea (Übelkeit) bei 32,4% der Patienten. Diarrhoe (Durchfall) und verminderter Appetit kam bei 22,5% der Patienten vor. Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UEs waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UEs auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UEs nach Absetzen der Vismodegibtherapie wieder zurück.

4.3.2.3.3.5.6.1 Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen ($\geq 10\%$ der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-97: Ergebnisse für häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			
Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	

Anzahl (%) Patienten mit...												
Alopezie	66 (63,5)	47 (66,2)	19 (57,6)	67 (64,4)	47 (66,2)	20 (60,6)	68 (65,4)	47 (66,2)	21 (63,6)	68 (65,4)	47 (66,2)	21 (63,6)
Dysgeusie	53 (51,0)	32 (45,1)	21 (63,6)	55 (52,9)	34 (47,9)	21 (63,6)	56 (53,8)	34 (47,9)	22 (66,7)	57 (54,8)	34 (47,9)	23 (69,7)
Muskelspasmen	71 (68,3)	50 (70,4)	21 (63,6)	73 (70,2)	52 (73,2)	21 (63,6)	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population):

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Alopezie	69 (58,0)	36 (58,1)	33 (57,9)
Dysgeusie	84 (70,6)	45 (72,6)	39 (68,4)
Muskelspasmen	84 (70,6)	42 (67,7)	42 (73,7)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-99 Ergebnisse für Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

SHH3925g (Phase I)			
Datenschnitt: 03. November 2009			
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Alopezie	8 (80,0)	2 (100)	6 (75,0)
Dysgeusie	6 (60,0)	1 (50,0)	5 (62,6)
Muskelspasmen	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Daten aus [89]			

Alopezie (Haarausfall)

laBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es bei n=47 (66,2%) der Patienten mit laBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 erhöhte sich beim laBCC die Anzahl der Patienten mit Haarausfall um 2 Patienten (65,4%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie traten bei n=36 (58,1%) der laBCC Patienten eine Alopezie auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei zwei Patienten (100%) Haarausfall auf.

smBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es bei 19 (57,6%) der Patienten mit smBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Haarausfall auf 21 (63,6%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie trat bei n=33 (57,9%) der smBCC Patienten eine Alopezie auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei sechs Patienten (75,0%) Haarausfall auf.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Haarausfall gehört zu den direkt mit dem Signalweg assoziierten UEs der Hh-Inhibitoren, da der Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg essentiell für die Haarentwicklung ist.

Die Inzidenzen für Alopezie in den Studien SHH4811g (US-EAP) waren mit der in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie vergleichbar.

Eine im Rahmen einer Krebsbehandlung auftretende Alopezie ist ein häufiges Ereignis und stellt bei der onkologischen Behandlung keinen Grund dar, eine Krebstherapie nicht zu beginnen oder abzubrechen. Die Alopezie besitzt jedoch bei laBCC- und smBCC-Patienten eine höherer Relevanz, da durch das Kopfhaar der zum Teil sehr große Tumor verdeckt wird. Auch wenn für die Patienten bei der BCC-Therapie die Alopezie eine höhere Bedeutung hatte und die Patienten Haarausfall als unangenehmer empfanden, brach kein Patient in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Therapie aufgrund dieser Nebenwirkung ab.

Bei Absetzen der Vismodegib-Therapie war diese Nebenwirkung reversibel. Die Erholung des Haarwachstums nach Behandlungsunterbrechung oder dem Absetzen der Therapie zeigt, dass das Sonic-Hedgehog-Signal nicht kritisch ist für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen [107]. Dies ist ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.

Unerwünschte Ereignisse (alle UEs die häufiger als bei 10% der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie auftreten) → Unerwünschte Ereignisse, die sich durch der den Hedgehog-Signalweg erklären lassen: (Dysgeusie) Geschmacksstörungen, Studienergebnisse

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
Dysgeusie	53 (51,0)	32 (45,1)	21 (63,6)	55 (52,9)	34 (47,9)	21 (63,6)	56 (53,8)	34 (47,9)	22 (66,7)	57 (54,8)	34 (47,9)	23 (69,7)
Ageusie	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)
Hypogeusie	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit ...			
Dysgeusie	84 (70,6)	45 (72,6)	39 (68,4)
Ageusie	3 (2,5)	1 (1,6)	2 (3,5)
Hypogeusie	3 (2,5)	2 (3,2)	1 (1,8)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit ...			
Dysgeusie	6 (60,0)	1 (50,0)	5 (62,6)
Ageusie	2 (20,0)	1 (50,0)	1 (12,6)
Hypogeusie	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Daten aus Dokument [89]			

laBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

Über die Hälfte der Patienten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) berichteten bis zum final-konfirmatorischen Datenschnitt am 26. November 2010 über Geschmacksstörungen. Der Anteil an Dysgeusien in der Gruppe der Patienten mit laBCC betrug n=21 (63,6%). Nach dem 18-Monats-Update am 29. Mai 2012 erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Dysgeusie in der Gruppe der Patienten mit laBCC auf n=34 (47,9%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie trat bei n=45 (72,6%) der laBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den laBCC Patienten bei n=1 (1,6%) und der Hypogeusie bei n=2 (3,2%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei einem Patient (50%) eine Dysgeusie auf.

smBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

Der Anteil an Dysgeusien in der Gruppe der Patienten mit smBCC betrug in der ERIVANCE zum final-konfirmatorischen Datenschnitt am 26. November 2010 n=21 (63,6%). Nach dem 18-Monats-Update am 29. Mai 2012 erhöhte sich diese Anzahl beim smBCC auf n=23 (69,7%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie trat bei n=39 (68,4%) der smBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den smBCC Patienten bei n=2 (3,5%) und der der Hypogeusie bei n=1 (1,8%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat bei fünf Patienten (62,6%) eine Dysgeusie auf.

Fazit/Interpretation laBCC und smBCC

Dysgeusie lässt sich über den Wirkmechanismus von Vismodegib erklären [108]. Die Erholung des Geschmacksinns nach Behandlungsunterbrechung oder das Absetzen der Therapie zeigt, dass das Hh-Signal nicht kritisch ist für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen.

Der Begriff Geschmacksstörung (Dysgeusie) fasst verschiedene Arten von Störungen des Geschmackssinns zusammen. Es gibt qualitative und quantitative Geschmacksstörungen.

Qualitative Geschmacksstörungen sind z. B. die Parageusie, d.h. Betroffene nehmen Geschmacksreize anders wahr als normal. Bei der Phantogeusie schmecken die Patienten etwas, obwohl kein Geschmacksreiz wie zum Beispiel Nahrung vorhanden ist. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Phantogeusie durch Vismodegib hervorgerufen wurden.

Durch Störung der Proliferation der Geschmackszellen durch Hemmung des Sonic Hedgehog Signaltransduktionsweges kam es bei den Patienten zur Hypogeusie, hier war die Minderung des Geschmackssinns stark ausgeprägt oder zur Ageusie, die Patienten konnten nicht mehr schmecken.

Das Auftreten von Geschmacksstörungen war für die Patienten sicherlich unangenehm. Die individuelle Nutzen-Risiko Abwägung eines jeden BCC-Patienten zeigte, dass der persönliche Nutzen der Vismodegib-Therapie aus Patientensicht positiv war. Zwei von 94 Patienten brachen die Therapie in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) aufgrund von Dysgeusie ab. Nach Absetzen der Vismodegib-Therapie war bei einem dieser Patienten die Dysgeusie nicht vollständig reversibel. 96,2 % der Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) mit dem unerwünschten Ereignis Dysgeusie tolerierten diese Vismodegib Nebenwirkung und setzten die Therapie fort.

In der medizinisch-wissenschaftliche Gesamtbetrachtung stellt die Nebenwirkung Dysgeusie eine für den Patienten sicherlich unangenehme Nebenwirkung dar, die für die Therapie des laBCC und smBCC klinisch keine Bedeutung hat. Insgesamt ist dies ein weiterer Hinweis für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib.

Muskelspasmen

laBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse der SHH4476g (ERIVANCE) Studie kamen bei 50 Patienten (70,4%) mit laBCC Muskelspasmen vor. Zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt am 29. Mai 2012 erhöhte sich der Anteil der Patienten auf n=53 (73,2%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie traten bei n=42 (67,7%) der laBCC Patienten Muskelspasmen auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie traten bei 2 Patienten Muskelspasmen auf (100%).

smBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

21 Patienten (63,6%) mit smBCC zeigten bis zur primären Analyse der SHH4476g (ERIVANCE) Studie Muskelspasmen, 22 Patienten (66,7%) bis zum 18 Monats-Update. Bei der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um CTCAE-Grad 1 oder 2. In der SHH4811g (US-EAP) Studie traten bei n=42 (73,7%) der smBCC-Patienten Muskelspasmen auf. Bis auf 2 CTCAE-Grad =3 UEs waren alle Muskelspasmen der SHH4811g (US-EAP) CTCAE-Grad 1 (63 Patienten) oder CTCAE-Grad 2 (19 Patienten). Die zwei CTCAE-Grad = 3 Grad Muskelkrämpfe sistierten nach Absetzen der Vismodegibtherapie. In der SHH3925g (Phase I)-Studie traten bei 6 Patienten Muskelspasmen auf (75,0%).

laBCC und smBCC: Fazit/Interpretation

Aufgrund einer gewissen Reversibilität der Muskelspasmen unter der fortgeführten Vismodegib-Therapie tolerierten die meisten Patienten in ihrer individuellen Nutzen-Risiko Abwägung diese sicherlich für den Patienten unangenehme Nebenwirkung. Muskelspasmen stellten keinen bedeutenden Grund für die Beendigung der Therapie während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie dar. Bei 8% der betroffenen Patienten wurde die Studienmedikation vorübergehend ausgesetzt, damit die Muskelspasmen sistieren konnten. Nur drei Patienten brachen die Vismodegib-Therapie wegen der Muskelspasmen ab. Bei diesen Patienten sistierten die Muskelspasmen nach Unterbrechung der Vismodegib-Therapie wie bei allen Patienten mit CTCAE-Grad =3 Muskelspasmen.

In der medizinisch-wissenschaftlichen Gesamtbetrachtung sind die für den Patienten sicherlich unangenehmen Muskelspasmen klinisch kein Risiko bei der Therapie eines laBCC und smBCC mit Vismodegib. Alle CTCAE-Grad ≥ 3 Muskelspasmen waren reversibel. Dies ist ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

4.3.2.3.3.5.6.2 Gesamtrate Gastrointestinale (Magen-Darm) häufige ($\geq 10\%$ der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie) unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-103: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population).

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit... Gastrointestinale UEs :												
Nausea (Übelkeit)	30 (28,8)	23 (32,4)	7 (21,2)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)
Diarrhoe (Durchfall)	23 (22,1)	16 (22,5)	7 (21,2)	27 (26,0)	18 (25,4)	9 (27,3)	27 (26,0)	18 (25,4)	9 (27,3)	27 (26,0)	18 (25,4)	9 (27,3)
Obstipation (Verstopfung)	17 (16,3)	11 (15,5)	6 (18,2)	18 (17,3)	12 (16,9)	6 (18,2)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)
Emesis (Erbrechen)	15 (14,4)	10 (14,1)	5 (15,2)	17 (16,3)	11 (15,5)	6 (18,2)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-104: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population).

SHH4811g (US-EAP)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit... Gastrointestinale UEs:			
Nausea (Übelkeit)	23 (19,3)	11 (17,7)	12 (21,1)

Diarrhoe (Durchfall)	30 (25,2)	11 (17,7)	19 (33,3)
Obstipation (Verstopfung)	14 (11,8)	8 (12,9)	6 (10,5)
Emesis (Erbrechen)	14 (11,8)	9 (14,5)	5 (8,8)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-105: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

SHH3925g (Phase I)			
Datenschnitt: 03. November 2009			
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	mBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Gastrointestinale UEs:			
Nausea (Übelkeit)	3 (30,0)	1 (50,0)	2 (25,0)
Diarrhoe (Durchfall)	5 (50,0)	1 (50,0)	4 (50,0)
Obstipation (Verstopfung)	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Emesis (Erbrechen)	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Daten aus [89]			

laBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

Das häufigste gastrointestinale unerwünschte Ereignis war in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Nausea (Übelkeit). 23 (32,4%) der mit Vismodegib behandelten laBCC-Patienten gab bis zur final-konfirmatorische Analyse Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Zum 18-Monats Update erhöhte sich die Anzahl nicht. Auch in der SHH4811g (US-EAP)-Studie war Nausea ein häufiges UE. Elf (17,7%) der laBCC-Patienten gab Übelkeit an. In der SHH3925g (Phase I) Studie gab ein Patient (50,0%) Nausea an.

smBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

7 Patienten (21,2%) der smBCC-Patienten aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) gaben bis zur final-konfirmatorische Analyse Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Nach dem 18-

Monats-Update waren 4 weitere Patienten betroffen, die Anzahl der Patienten mit smBCC erhöhte sich auf 11 Patienten (33,3%). Kein Patient brach aufgrund von Übelkeit die Therapie ab. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie war Nausea ein bei 12 (21,1 %) der smBCC-Patienten berichtetes UE. In der SHH3925g (Phase I) Studie gaben zwei Patienten (25,0%) Nausea an.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Da kein Patient die Studien wegen Übelkeit abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist Nausea im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.

Diarrhoe (Durchfall)

laBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse

16 (22,5%) der Patienten mit laBCC der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten eine Diarrhoe, der Anteil dieser Patienten erhöhte sich bis zum 18-Monats Update auf 18 Patienten (25,4%). In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=11 (17,7%) der laBCC-Patienten eine Diarrhoe auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie wurde bei einem Patienten (50%) eine Diarrhoe diagnostiziert.

smBCC: Diarrhoe (Durchfälle), Studienergebnisse

Bei den smBCC Patienten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten 7 Patienten (21,2 %) bei der final-konfirmatorische Analyse und 9 Patienten (27,3 %) beim 18-Monats-Update Diarrhoen. Kein Patient brach die Therapie in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wegen Diarrhoe ab. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=19 (33,3%) der smBCC Patienten eine Diarrhoe auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie wurde bei vier Patienten (50%) eine Diarrhoe diagnostiziert.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Da kein Patient die Studien wegen Diarrhoe abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist „Diarrhoe“ im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.

Obstipation (Verstopfung)

laBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

11 (15,5 %) der Patienten mit laBCC in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten das UE Obstipation. Der Anteil dieser Patienten mit Verstopfung erhöhte sich bis zum 18-Monats

Update auf n=13 (18,3 %). Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Obstipation ab. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=8 (12,9%) der laBCC-Patienten eine Obstipation auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie wurde bei keinem Patienten eine Obstipation diagnostiziert.

smBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

Bei den smBCC-Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurde bei 6 (18,2%) Patienten bei der final-konfirmatorische Analyse und 7 Patienten (21,2%) beim 18-Monats-Update eine Obstipation diagnostiziert. Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Obstipation ab. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=6 (10,5%) der smBCC-Patienten eine Obstipation auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie wurde bei einem Patienten (12,6%) eine Obstipation diagnostiziert.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Da kein Patient die Studien wegen Obstipation abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist Obstipation im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.

Emesis (Erbrechen)

laBCC: Emesis (Erbrechen), Studienergebnisse

10 (14,1%) der Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie mit laBCC zeigten das Symptom Emesis, der Anteil dieser Patienten erhöhte sich bis zum 18-Monats Update auf 11 (15,4%). In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=9 (14,5%) der laBCC-Patienten Erbrechen auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat Emesis nicht auf.

smBCC: Emesis (Erbrechen), Studienergebnisse

Bei den smBCC Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten 5 (15,2 %) bei der final-konfirmatorische Analyse und 7 Patienten (21,2 %) beim 18-Monats-Update das Symptom Erbrechen. Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Erbrechen ab. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie trat bei n=5 (8,8%) der smBCC-Patienten Erbrechen auf. In der SHH3925g (Phase I)-Studie trat Emesis bei einem Patienten (12,6%) auf.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Da kein Patient die Studien wegen Emesis abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist „Emesis“ im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.

laBCC und smBCC Gesamtfazit/Interpretation Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse

CTCAE-Grad 1 oder 2 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten in der Vismodegib BCC Safety Population (n=138) sehr häufig auf. 42 (30,4%) Patienten klagten über Übelkeit, 42 Patienten (29,0%) über Durchfall, 29 Patienten (21,0 %) über Verstopfung und 19 Patienten (13,8%) über Erbrechen. CTCAE-Grad 3 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten sehr selten auf. Bei je einem Patient (0,07%) wurde eine CTCAE-Grad 3 Übelkeit und Durchfall dokumentiert. CTC-Grad 4 oder 5 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten nie auf [109]. Generell stellen gastrointestinale Nebenwirkungen im Rahmen einer Arzneimitteltherapie für den Patienten unangenehme Begleiterscheinungen dar. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten führten gastrointestinale Nebenwirkungen besonders auch in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht dazu, dass die Studie abgebrochen oder unterbrochen wurde.

Insgesamt ist dies ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

4.3.2.3.3.5.6.3 Gesamtrate sonstige unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie

Tabelle 4-106: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)											
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit... Sonstige UEs :												
Inappetenz (Verminderter Appetit)	24 (23,1)	16 (22,5)	8 (24,2)	28 (26,9)	17 (23,9)	11 (33,3)	28 (26,9)	17 (23,9)	11 (33,3)	28(26,9)	17 (23,9)	11 (33,3)
Gewichtsverlust	48 (46,2)	35 (49,3)	13 (39,4)	52 (50,0)	36 (50,7)	16 (48,5)	52 (50,0)	36 (50,7)	16 (48,5)	53 (51,0)	38 (53,5)	15 (45,5)
Fatigue (Müdigkeit)	37 (35,6)	23 (32,4)	14 (42,4)	40 (38,5)	26 (36,6)	14 (42,4)	42 (40,4)	28 (39,4)	14 (42,4)	44 (42,3)	30 (42,3)	14 (42,4)
Tussis (Husten)	16 (15,4)	8 (11,3)	8 (24,2)	18 (17,3)	9 (12,7)	9 (27,3)	19 (18,3)	10 (14,1)	9 (27,3)	20 (19,2)	11 (15,5)	9 (27,3)
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-107: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

	SHH4811g (US-EAP)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	mBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Fatigue (Müdigkeit)	23 (19,3)	10 (16,1)	13 (22,8)
Gewichts- verlust	19 (16,0)	11 (17,7)	8 (14,0)
Inappetenz (Verminderter Appetit)	16 (13,4)	10 (16,1)	6 (10,5)
Tussis (Husten)	5 (4,2)	3 (4,8)	2 (3,5)
Daten aus [87]			

Tabelle 4-108: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. Novmeber 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit ...			
Sonstige UEs			
Inappetenz (Verminderter Appetit)	3 (30,0)	0	3 (37,6)
Gewichts- verlust	5 (50,0)	0	5 (62,6)
Fatigue (Müdigkeit)	3 (30,0)	0	3 (37,6)
Tussis (Husten)	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Daten aus [89]			

laBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

Zum Datenschnitt für die primäre Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) berichteten 16 Patienten (22,5%) mit laBCC über Inappetenz. Bis Datenschnitt am 29. Mai 2012 und dem 18 Monats Update erhöhte sich die Anzahl auf 17 Patienten (23,9 %). In der SHH4811g (US-EAP)-Studie berichteten zehn Patienten über Inappetenz (16,1%). In der SHH3925g (Phase I) berichtete kein Patient über Inappetenz.

smBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

Bei den smBCC Patienten waren es 8 Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) (24,2 %) bei der final-konfirmatorische Analyse und 11 Patienten (33,3 %) beim 18-Monats-Update. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie berichteten sechs Patienten über Inappetenz (10,5%). In der SHH3925g (Phase I) berichteten 3 Patienten (37,6%) über Inappetenz.

laBCC: Gewichtsverlust, Studienergebnisse

35 (49,3%) der Patienten mit laBCC in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigte Gewichtsverlust, der Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust erhöhte sich bis zum 18-Monats Update auf 38 Patienten (53,5%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie zeigten elf Patienten (17,7%) Gewichtsverlust. In der SHH3925g (Phase I) berichtete kein Patient über Gewichtsverlust.

smBCC: Gewichtsverlust, Studienergebnisse

Bei den smBCC Patienten waren es in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) 13 Patienten (39,4%) bei der final-konfirmatorische Analyse und 15 Patienten (45,5%) beim 18-Monats-Update. In der SHH4811g (US-EAP) Studie zeigten acht Patienten (14,0 %) Gewichtsverlust. In der SHH3925g (Phase I) berichteten fünf Patienten (62,6%) über Gewichtsverlust.

laBCC: Fatigue (Müdigkeit), Studienergebnisse

23 (32,4 %) der Patienten mit laBCC gab in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Müdigkeit an, der Anteil der Patienten erhöhte sich bis zum 18-Monats Update auf 30 Patienten (42,3%). In der SHH4811g (US-EAP) Studie waren es zehn Patienten (16,1%). In der SHH3925g (Phase I) berichtete kein Patient über Fatigue.

smBCC: Fatigue (Müdigkeit), Studienergebnisse

Bei den smBCC Patienten waren es in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) 14 Patienten (32,4%) bei der final-konfirmatorische Analyse die über Müdigkeit klagten. Der Anteil veränderte sich zum 18-Monats-Update nicht. In der SHH4811g (US-EAP) Studie waren es 13 Patienten (22,8%). In der SHH3925g (Phase I) berichteten drei Patienten über Fatigue.

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Bedingt durch mit der Vismodegib-Therapie im Zusammenhang stehenden Dysgeusie (Geschmacksstörungen) und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse kam es zu den Folgeereignissen verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Fatigue (Müdigkeit). Diese unerwünschten Ereignisse waren in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) hauptsächlich CTCAE-Grad 1 und 2 und nur bei wenigen Ereignissen CTCAE-Grad 3. 1 Patient zeigte ein CTCAE-Grad 4 Ereignis (Müdigkeit). Siehe hier auch: [109], Seite 76. 3 Patienten brachen die Therapie wegen dieser Symptome ab. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten wurden verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Müdigkeit von den meisten Patienten toleriert. Sowohl die Quantität als auch die Qualität dieser unerwünschten Ereignisse der Vismodegibtherapie ist im Vergleich zu anderen Tumortherapien als günstig einzustufen. Insgesamt ist dies ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

laBCC: (Tussis) Husten, Studienergebnisse

Acht Patienten (11,3%) mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom berichteten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) über Husten als UE. Im Verlauf zum 18-Monats-Update erhöhte sich der Anteil an laBCC-Patienten, die das Symptom Husten zeigten, auf n=11 (15,5%). In der SHH3925g (Phase I) Studie berichtete kein Patient über Husten.

smBCC: (Tussis) Husten, Studienergebnisse

Patienten mit smBCC berichteten häufiger über Husten der Studie SHH4476g (ERIVANCE). In dieser Patientengruppe war der Anteil mit n=8 (24,2%) mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit laBCC. Im Verlauf zum 18-Monats-Update erhöhte sich der Anteil an smBCC-Patienten, die das Symptom Husten zeigten, auf n=9 (27,3%). In der SHH3925g (Phase I) Studie berichtete ein Patient (12,6%) über Husten.

smBCC Fazit/Interpretation

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses „Husten“ führte in keinem Fall zum Abbruch der Therapie. Inwieweit die Metastasierung des BCC für das Auftreten des Hustens ursächlich gewesen war, konnte bislang nicht geklärt werden.

4.3.2.3.3.5.6.4 Neoplasien (Neubildungen)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Neubildungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)											
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...												
Neoplasien (Neubildungen)^a	19 (18,3)	16 (22,5)	3 (9,1)	21 (20,2)	18 (25,4)	3 (9,1)	22 (21,2)	19 (26,8)	3 (9,1)	24 (23,1)	20 (28,2)	4 (12,1)
davon...												
Plattenepithelkarzinom	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)	13 (12,5)	10 (14,1)	3 (9,1)	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,0)	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)
Basosquamöses Karzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Melanozyten-nävus	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Hirnhaut-metastasen	b	b	b	1 ^c (1,0)	1 ^c (1,4)	0	1 ^c (1,0)	1 ^c (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes Plattenepithelkarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Ösophaguskarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Sarkom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
a: gut- und bösartig, sowie unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)												
b: keine Angaben zu Hirnhautmetastasen im Studienbericht (Daten aus CSR [9] ab S. 303)												
c: Patient 20844 wurde ursprünglich als menigeal disorder kodiert												
Daten aus [9](final-konfirmatorischer Datenschnitt), [103] (6-Monats-Update), [101](12-Monats-Update) und [94] (18-Monats-Update)												

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neubildungen aus SHH4811g (US-EAP) (Sicherheits-Population)

	SHH4811g (US-EAP)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
Anzahl (%) Patienten mit			
Neoplasien (Neubildungen)^a	11 (9,2)	11 (17,7)	0
davon			
B-Zell-Lymphom	1 (0,8)	1 (1,6)	0
Knochenneubildung	1 (0,8)	1 (1,6)	0
malignes Melanom	1 (0,8)	1 (1,6)	0
Mesotheliom	1 (0,8)	1 (1,6)	0
Neubildung ^b	2 (1,7)	2 (3,2)	0
Hautpapillom	2 (1,7)	2 (3,2)	0
Plattenepithelkarzinom	6 (5,0)	6 (9,7)	0
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (0,8)	1 (1,6)	0
Tumorschmerz	1 (0,8)	1 (1,6)	0
a: gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)			
b: keine spezifischere Angabe in der genannten Informationsquelle			
Daten aus [87]			

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Neoplasien (Neubildungen) aus SHH3925g (Phase I) (Sicherheits-Population)

	SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 03. November 2009		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
Anzahl (%) Patienten mit...			
davon			
Neubildungen^a	2 (20,0)	0	2 (25,0)
davon			
Adenocarcinoma Pancreas	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Seborrhoic Keratoses	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Skin Neoplasm Bleeding	1 (10,0)	0	1 (12,6)
a: gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)			
Daten aus [89]			

laBCC und smBCC Fazit/Interpretation

Ähnliche umweltbedingte Risikofaktoren führen zur Entwicklung des BCC und des „Squamous Cell Carcinoma“ (SCC, Plattenepithelkarzinom). In der Literatur finden sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines SCC, nachdem ein Patient ein BCC entwickelt hatte, im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung [110-113]. Die Inzidenzrate für die Entwicklung eines neuen SCC nach einem initialen SCC liegt im Bereich von 3 bis 7,7 Prozent bezogen auf 100 Personen-Jahre oder einem kumulativen 3-Jahres-Risiko von 9% auf 23%, während die Inzidenzrate für die Entwicklung eines neuen SCC nach einem initialen BCC Bereich von 0,3 bis 6,3 Prozent bezogen auf 100 Personen-Jahre oder kumulativen 3-Jahres-Risiko von 1% bis 19% liegt [113].

Die bis zum Zeitpunkt der primären Analyse der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie am häufigsten dokumentierte Neubildung war das Plattenepithelkarzinom. Bei n=9 (12,7%) der Patienten mit laBCC und n=3 (9,1 %) der Patienten der smBCC und trat dieses unerwünschte Ereignis auf. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 erhöhte sich die Rate nicht. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung des SCC ist.

Unter den 14 laBCC Patienten mit SCC in der „gepoolten Safetypopulation“ zeigte eine Überprüfung der Patienten-Krankengeschichten, dass sechs von 14 Patienten bereits in der Anamnese ein SCC, einen Morbus Bowen oder aktinische Keratose (premaligene Neoplasie für das SCC) aufwiesen. Das beobachtete Auftreten des SCC bei BCC-Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden, liegt innerhalb der erwarteten Norm.

Plattenepithel-Karzinome der Haut können durch eine lokale operative Maßnahme entfernt werden. Da Patienten mit fortgeschrittenen BCC unter ständiger dermatologischer Kontrolle stehen, stellen hier die Plattenepithel-Karzinome der Haut keinen therapielimitierenden Faktor für die Vismodegib-Therapie des BCC dar.

In der Zulassungsstudie, sowie in den anderen Vismodegib-Studien sind weitere Krebsarten als Einzelfälle berichtet worden. Neoplasien wie das basosquamöses Karzinom, das malignes Melanom, der Melanozytennävus, Hirnhautmetastasen, das metastasiertes malignes Melanom, das metastasiertes Plattenepithelkarzinom, das Ösophaguskarzinom und das Sarkom traten bei jeweils nur einem Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 veränderten sich die Inzidenzen nicht. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung dieser Karzinome war. Es deutet viel darauf hin, dass die während der Vismodegibtherapie beobachteten Zweittumore metachrone Zweitkarzinome darstellen. Inwieweit die Neoplasien dennoch im Zusammenhang mit der Hemmung des Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg stehen könnten, ist Gegenstand der Überwachung durch die Arzneimittelsicherheit nach Zulassung (RMP 7.2 [105]).

Darstellung der numerischen Ergebnisse der Studie MO25616 (STEVIE)

Für die noch nicht abgeschlossene Studie MO25616 (STEVIE) lag bei Einreichung des Dossiers kein Studienbericht (Clinical Study-Report) vor. Daher werden die unerwünschten Ereignisse im Folgenden rein numerisch dargestellt. Folgt man dem CONSORT-Statement [102], sollte erst nach Abschluss der Studie und dem Vorliegen des Clinical Study Report eine medizinische Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Nur der Datenschnitt vom 17. Mai 2012 fand Berücksichtigung bei der Zulassung von Vismodegib durch die EMA.

4.3.2.3.3.5.7 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
UE	143 (95,3)	131 (94,9)	12 (100)	278 (92,7)	257 (92,4)	21 (95,5)
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der UEs bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 n=12 (100%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=257 (92,4 %).

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der UEs bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 n=138 (94,9%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=21 (95,5%).

4.3.2.3.3.5.8 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
SUE	22 (14,7)	20 (14,5)	2 (16,7)	53 (17,7)	49 (17,6)	4 (18,2)
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

laBCC, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der SUEs bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 n=20 (14,5%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=49 (17,6%).

smBCC, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der SUEs bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 n=2 (16,7%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=4 (18,2 %).

4.3.2.3.5.9 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamtpopulation (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamtpopulation (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
Therapieabbruch aufgrund UE	18 (12,0)	18 (13,0)	0	45 (15,0)	43 (15,5)	2 (9,1)
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

laBCC, unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) brachen bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 18 (13,0%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab, zum Datenschnitt vom 19. Oktober 2012 waren es n=43 (15,5%).

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) brach bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 kein Patient der smBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab, zum Datenschnitt vom 19. Oktober 2012 waren es n=2 (9,1%).

4.3.2.3.3.5.10 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 , sowie 3,4 und 5 separat – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt-population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt-population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
UE CTCAE ≥ 3	50 (33,3)	44 (13,9)	6 (50,0)	120 (40,0)	110 (39,6)	10 (45,5)
UE CTCAE =3	41 (27,3)	35 (25,4)	6 (50,0)	103 (34,3)	94 (33,8)	9 (40,9)
UE CTCAE =4	9 (6,0)	9 (6,5)	0	20 (6,7)	20 (7,2)	0
UE CTCAE =5	6 (4,0)	6 (4,3)	0	10 (3,3)	9 (3,2)	1 (4,5)
Todesfälle:						
Datenschnitt 17. Mai 2012: 7 (5,1%) in der laBCC- und 1 (8,3%) in der smBCC-Gruppe						
Datenschnitt 19. Oktober 2012: 11 (4,0%) in der laBCC- und 2 (9,1%) in der smBCC-Gruppe						
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 , sowie 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt der Studie MO25616 (STEVIE) am 17. Mai 2012 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=50 (36,2%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 erhöhte sich diese Zahl auf n=123 (44,2%). Zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 wiesen dabei 35 Patienten (25,4%) einen CTCAE-Grad =3 auf, bei neun Patienten (6,5%) wurde einen Grad = 4 und bei sechs Patienten (4,3%) ein Grad =5 UE dokumentiert. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 wurden bei n=94 (33,8%) der laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, n=20 Patienten (7,2%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und neun Patienten ein CTCAE-Grad =5.

smBCC, unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 , sowie 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt der Studie MO25616 (STEVIE) am 17. Mai 2012 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=6 (50,0%) der Patienten mit smBCC auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 traten bei n=10 (45,5%) der Patienten ein SUE auf. Zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 wiesen dabei sechs Patienten (50,0%) einen CTCAE-Grad =3 auf, bei keinem Patienten wurde einen Grad = 4 und 5 UE dokumentiert. Zum Datenschnitt

am 19. Oktober 2012 wurden bei n=9 (40,9%) der laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, kein Patient (7,2%) zeigte ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und ein Patient (4,5%) ein CTCAE-Grad =5.

Todesfälle, laBCC und smBCC

In der Studie MO25616 (STEVIE) starben bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 insgesamt 13 Patienten. 11 laBCC-Patienten und 2 smBCC-Patienten. 10 der laBCC Patienten verstarben an einem CTCAE-Grad 5 UE, bei einem Patienten wird die genaue Todesursache untersucht. Ein smBCC-Patient verstarb an einem CTCAE-Grad 5 UE, ein Patient am Fortschreiten der Tumorerkrankung. Ein Zusammenhang zur Vismodegibtherapie konnte zum jetzigen Zeitpunkt bei keinem der Todesfälle hergestellt werden.

4.3.2.3.3.5.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Im Studienprotokoll der MO25616 (STEVIE)-Studie wurden neben den schwangerschaftsbezogenen keine weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert.

Es traten keine Schwangerschaften auf, weshalb auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

4.3.2.3.3.5.12 Gesamtraten häufiger unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten in der ERIVANCE-Studie auftreten) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-116: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten auftreten) aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
Alopezie	64 (42,7)	63 (45,7)	1 (8,3)	148 (49,3)	137 (49,3)	11 (50,0)
Dysgeusie	54 (36,0)	49 (35,5)	5 (41,7)	123 (41,0)	113 (40,6)	10 (45,5)
Ageusie	41 (27,3)	40 (29,0)	1 (8,3)	77 (25,7)	72 (25,9)	5 (22,7)
Muskelspasmen	80 (42,7)	73 (52,9)	7 (58,3)	178 (59,3)	166 (59,7)	12 (54,5)
Nausea (Übelkeit)	22 (14,7)	20 (14,8)	2 (16,7)	43 (14,3)	39 (14,0)	4 (18,2)
Diarrhoe (Durchfall)	13 (8,7)	12 (8,7)	1 (8,3)	28 (9,3)	24 (8,6)	4 (18,2)
Obstipation (Verstopfung)	10 (6,7)	9 (6,5)	1 (8,3)	22 (7,3)	19 (6,8)	3 (13,6)
Emesis (Erbrechen)	4 (2,7)	4 (2,9)	0	13 (4,3)	13 (4,7)	0
Inappetenz (Verminderter Appetit)	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	47 (15,7)	45 (16,2)	2 (9,1)
Gewichtsverlust	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	48 (16,0)	44 (15,8)	4 (18,2)
Fatigue (Müdigkeit)	13 (8,7)	11 (8,0)	2 (16,7)	38 (12,7)	35 (12,6)	3 (13,6)
Tussis (Husten)	1 (0,7)	1 (0,7)	0	5 (1,7)	4 (1,4)	1 (4,5)
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

Alopezie (Haarausfall)

laBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der MO25616 (STEVIE)-Studie kam es bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=63 (45,7%) der Patienten mit laBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt 19. Oktober 2012 kam es bei n=137 (49,3%) der Patienten zu Haarausfall.

smBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der MO25616 (STEVIE)-Studie kam es bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei einem Patienten (8,3%) mit smBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt 19. Oktober 2012 kam es bei n=11 (50,0%) der Patienten zu Haarausfall.

laBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

In der MO25616 (STEVIE)-Studie trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=49 (35,5%) der laBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den laBCC Patienten bei n=40 (29,0%), der Anteil der Hypogeusie bei n=1 (0,7%).

smBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

In der MO25616 (STEVIE) Studie traten bei n=5 (41,7%) der smBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den smBCC Patienten bei n=1 (8,3%), der Anteil der Hypogeusie bei n=0.

laBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 der Studie MO25616 (STEVIE) kamen bei n=73 der laBCC-Patienten (52,9%) Muskelspasmen vor. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 kamen bei n=166 Patienten (59,7%) Muskelspasmen vor.

smBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 der Studie MO25616 (STEVIE) kamen bei n=7 (58,3%) der smBCC-Patienten Muskelspasmen vor. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 kamen bei n=12 (54,5%) Muskelspasmen vor.

laBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

Das häufigste gastrointestinale unerwünschte Ereignis in der Studie MO25616 (STEVIE) war Nausea (Übelkeit). 20 (14,8%) der mit Vismodegib behandelten laBCC-Patienten gab bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es n=39 Patienten (14,0%).

smBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

Zwei Patienten (16,7%) der smBCC-Patienten gaben bis zum Datenschnitt am 17. Mai Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 4 Patienten betroffen (18,2%).

laBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse

Bei 12 laBCC Patienten (8,7%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Diarrhoe als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 24 Patienten (8,6%).

smBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Diarrhoe als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 4 Patienten (18,2%).

laBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

Bei neun laBCC Patienten (6,5%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Obstipation als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 19 Patienten (6,8%).

smBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Obstipation als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 3 Patienten (13,6%).

laBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=15 (10,9%) der Patienten Inappetenz auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 45 Patienten (16,2%).

smBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei Patienten (16,7%) der Inappetenz auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es drei Patienten (13,6%).

laBCC: Gewichtsverlust Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=15 (10,9%) der Patienten Gewichtsverlust auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 44 Patienten (15,8%).

smBCC: Gewichtsverlust Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei Patienten (16,7%) Gewichtsverlust auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es vier Patienten (18,2%).

laBCC: Fatigue (Müdigkeit) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei elf (8,0%) der Patienten Fatigue (Müdigkeit) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 35 Patienten (12,6%).

smBCC: Fatigue (Müdigkeit) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei (16,7%) der Patienten Fatigue (Müdigkeit) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 3 Patienten (13,6%).

Neoplasien (Neubildungen)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Neubildungen aus MO25616 (STEVIE) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit						
Neoplasien (Neubildungen)^a	11 (7,3)	10 (7,2)	1 (8,3)	24 (8,0)	23 (8,3)	1 (4,5)
davon						
Plattenepithelkarzinom der Haut	3 (2,0)	3 (2,2)	0	4 (1,3)	4 (1,4)	0
Hautpapillom	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (8,3)	4 (1,3)	3 (1,1)	1 (4,5)
Plattenepithelkarzinom	2 (1,3)	2 (1,4)	0	3 (1,0)	3 (1,1)	0
Kolonkarzinom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
Hämangiom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
hepatische maligne Neubildung	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
Rektalkarzinom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
a: gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)						
Daten aus [114] (Datenschnitt: 17. Mai 2012) bzw. [90] (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						

Neoplasien (Neubildungen)**laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse Neoplasien**

Bei zehn laBCC Patienten (7,2%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 eine Neubildung als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 waren es 23 Patienten (8,3%).

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse Neoplasien

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 eine Neubildung als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober war es ein Patient (4,5 %).

Darstellung des Datenschnitts vom 29. November 2012 der SHH4476g (ERIVANCE) (24-Monats-Update)

Die Sicherheitsdaten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) änderte sich vom Datenschnitt vom 29. Mai 2012 bis zum Datenschnitt vom 29. November 2012 kaum. Ein abschließender Clinical Study Report (CSR) für diese Studie liegt noch nicht vor. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 29. November 2012 werden hier tabellarisch dargestellt.

4.3.2.3.3.5.13 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)			
24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)			
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE	104 (100)	71 (100)	33 (100)
Daten aus [95]			

4.3.2.3.3.5.14 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-119: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)			
24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)			
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
SUE	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)
Daten aus [95]			

4.3.2.3.3.5.15 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)			
24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)			
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Therapie- abbruch aufgrund UE	21 (20,2)	16 (22,5)	5 (15,2)
a: Patient 20680 hatte „Gewichtsverlust“ als unerwünschtes Ereignis mit Beginn am 16. Juni 2010 und beendete die Therapie am 1. Dezember 2010, nach dem Cut-off. b: [106] (S.861) Daten aus [95]			

4.3.2.3.3.5.16 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3, 4 und 5 separat– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-121: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)	

	24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE CTCAE ≥3	55 (52,9)	41 (57,7)	14 (42,4)
UE CTCAE =3	35 (33,7)	24 (33,8)	11 (33,3)
UE CTCAE =4	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)
UE CTCAE =5	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)
zum 24-Monats-Update: 13 Todesfälle (18,3%) in der laBCC- und 16 (48,5%) in der smBCC-Gruppe Daten aus [95] (Datenschnitt: 29. November 2012)			

4.3.2.3.3.5.17 Gesamtraten häufiger unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten in der ERIVANCE-Studie auftreten) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-122: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten auftreten) aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)		
	24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Alopezie	68 (65,4)	47 (66,2)	21 (63,6)
Dysgeusie	57 (54,8)	34 (47,9)	23 (69,7)
Muskelspasmen	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)
Ageusie	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)
Hypogeusie	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)
Nausea (Übelkeit)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)
Diarrhoe (Durchfall)	28 (26,9)	19 (26,8)	9 (27,3)
Obstipation (Verstopfung)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)
Emesis (Erbrechen)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)

Verminderter Appetit	28 (26,9)	17 (23,9)	11 (33,3)
Gewichtsverlust	54 (51,9)	39 (54,9)	15 (45,5)
Fatigue (Müdigkeit)	45 (43,3)	31 (43,7)	14 (42,4)
Tussis (Husten)	20 (19,2)	11 (15,5)	9 (27,3)
Daten aus [95]			

4.3.2.3.3.5.18 Neoplasien (Neubildungen) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-123: Neubildungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)			
24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)			
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Neoplasien (Neubildungen)^a	24 (23,1)	20 (28,2)	4 (12,1)
davon...			
Plattenepithelkarzinom	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)
Basosquamöses Karzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0
malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Melanozytennävus	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Hirnhautmetastasen	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes Plattenepithelkarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Ösophaguskarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0

Sarkom	1 (1,0)	1 (1,4)	0
a: gut- und bösartig, sowie unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)			
Daten aus [95]			

4.3.2.3.3.6 Subgruppen – weitere Untersuchungen

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

Für die Wirksamkeits-Endpunkte Gesamtüberleben, IRF-bewertete objektive Ansprechrates, und IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben werden für die ERIVANCE-Studie für den final-konfirmatorischen Datenschnitt Subgruppenanalysen dargestellt. Die Subgruppenkriterien waren analog zum Studienbericht der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Region und Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Subgruppenanalysen für Rasse und Ethnie werden nicht dargestellt, da in dieser Studie alle eingeschlossenen Patienten weiß waren und zu 98% nicht hispanisch/Latino waren. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt OS in der STEVIE-Studie wird verzichtet, da die geringe Anzahl an Ereignissen (Tod) zu beiden Datenschnitten (6 Todesfälle bzw. 12 Todesfälle) keine belastbaren Ergebnisse verspricht.

Subgruppenanalysen von ORR/Prüfarzt, DOR und PFS/Prüfarzt werden nicht dargestellt, da diese lediglich Sensitivitätsanalysen des Endpunktes ORR/IRF bzw. PFS/IRF darstellen. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen zu weiteren Datenschnitten der ERIVANCE-Studie jenseits des final-konfirmatorischen Datenschnittes wird auch verzichtet, da die Ergebnisse dieser Datenschnitte ebenfalls Sensitivitätsanalysen des final-konfirmatorischen Datenschnittes sind. Die Argumentation zum Zusatznutzen basiert lediglich auf dem final-konfirmatorischen Datenschnitt.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, der in der ERIVANCE-Studie mittels dem SF-36 operationalisiert ist, werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da die geringe Patientenzahl keine validen Ergebnisse verspricht. Dies gilt analog für die STEVIE-Studie, in der die Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Skindex-16 operationalisiert ist.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden die Subgruppen Geschlecht, Alter und ECOG-Performance-Status betrachtet. Subgruppenanalysen für Rasse und Ethnie werden analog zu den Wirksamkeitsendpunkten nicht dargestellt, da in der ERIVANCE-Studie und in der Phase-I Studie alle eingeschlossenen Patienten weiß waren und in der ERIVANCE-Studie die Patienten zu 98% nicht hispanisch/Latino waren. Soweit diese Daten erhoben wurden, trifft dies auch für die STEVIE-Studie und die US-EAP Studie zu. Für die Phase I Studie werden aufgrund des geringen Patientenzahlen lediglich Sub-Gruppen der Gesamtpopulation dargestellt. Auf eine Darstellung getrennt nach laBCC und mBCC wird verzichtet, da die geringe Patientenzahl auch hier keine validen Ergebnisse verspricht.

Aufgrund der einarmigen Designs und der geringen Fallzahlen waren keine formalen Tests auf Subgruppeneffekte in den Studien geplant. Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen werden daher im Folgenden analog zum Studienbericht rein deskriptiv dargestellt. Es erfolgt auch keine Einzelauskommentierung der einzelnen Analyse, da ein historischer Vergleich für sämtliche Subgruppen nicht durchführbar ist.

4.3.2.3.3.6.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-124: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)					
	Gesamtpopulation (n=96)		laBCC (n=63)		smBCC (n=33)	
# Ereignis ^a (%)	13 (13,5)		6 (9,5)		7 (21,2)	
# zensiert (%)	83 (86,5)		57 (90,5)		26 (78,8)	
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [514;NE]		NE [536;NE]		NE [422;NE]	
	n	Mediane Zeit (in Tagen)^d [95%-KI^c]	n	Mediane Zeit (in Tagen)^d [95%-KI^c]	n	Mediane Zeit (in Tagen)^d [95%-KI^c]
Geschlecht						
Weiblich	37	514 [353;NE]	28	514 [514;NE]	9	353 [204;353]
Männlich	59	NE [536;NE]	35	NE [536;NE]	24	NE [422;NE]
Alter						
18-64	52	NE [514;NE]	33	NE [514;NE]	19	NE [353;NE]
≥ 65	44	NE [NE;NE]	30	NE [NE;NE]	14	NE [350;NE]
ECOG						
0	35	514 [514;NE]	15	514 [311;NE]	20	NE [350;NE]
1 oder 2	61	NE [536;NE]	48	NE [NE;NE]	13	NE [353;NE]
Region						
EU/AUS	28	NE [NE;NE]	22	NE [335;NE]	7	NE [233;NE]
US	68	NE [514;NE]	42	NE [514;NE]	26	NE [422;NE]
# Läsionen zu Baseline						
1	49	NE [NE;NE]	40	NE [NE;NE]	9	NE [219;NE]
2	16	NE [335;NE]	12	NE [335;NE]	4	NE [233;NE]
3	15	514 [350;536]	6	525 [514;536]	9	NE [350;NE]
≥ 3	16	NE [353;NE]	5	NE [NE;NE]	11	NE [353;NE]
a: Ereignis: Tod						
b: in Tagen						
c: 2-seitiges 95%-KI						
nb: nicht berechenbar; ND: nicht durchgeführt; NE: nicht erreicht						
Daten aus [9]						

Auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt OS in der STEVIE-Studie wird verzichtet, da die geringe Anzahl an Ereignissen (Tod) zu beiden Datenschnitten (6 Todesfälle bzw. 12 Todesfälle) keine validen Ergebnisse verspricht.

4.3.2.3.3.6.2 Objektive Ansprechrate (IRF-bewertet)

Tabelle 4-125: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)					
	Gesamtpopulation (n=96)		laBCC (n=63)		smBCC (n=33)	
Anzahl Pat. mit Response	37		27		10	
CR	13		13		0	
PR	24		14		10	
SD	45		24		21	
PD	9		8		1	
Responserate 95%-KI ^a in %	38,5 [28,8;48,9]		42,9 [30,5;56,0]		30,3 [15,6;48,2]	
	n	Anzahl (%) Pat. mit Response	n	Anzahl (%) Pat. mit Response	n	Anzahl (%) Pat. mit Response
Geschlecht						
Weiblich	37	15 (40,5)	28	12 (42,9)	9	3 (33,3)
Männlich	59	22 (37,3)	35	15 (42,9)	24	7 (29,2)
Alter						
18-64	52	25 (48,1)	33	19 (57,6)	19	6 (31,6)
≥ 65	44	12 (27,3)	30	8 (26,7)	14	4 (28,6)
ECOG						
0	61	26 (42,6)	48	22 (45,8)	13	4 (30,8)
1	32	11 (34,4)	13	5 (38,5)	19	6 (31,6)
2	3	0	2	0	1	0
Region						
EU/AUS	28	8 (28,6)	21	7 (33,3)	7	1 (14,3)
US	68	29 (42,6)	42	20 (47,6)	26	9 (34,6)
# Läsionen zu Baseline						
1	49	17 (34,7)	40	17 (42,5)	9	0
2	16	5 (31,3)	12	5 (41,7)	4	0
3	15	7 (46,7)	6	2 (33,3)	9	5 (55,6)
≥ 3	16	8 (50,0)	5	3 (60,0)	11	5 (45,5)
Daten aus [9]						
a: 2-seitiges 95%-KI						
BCC=Basalzellkarzinom; IRF=independent review facility; KI=Konfidenzintervall						
CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease						

4.3.2.3.3.6.3 Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF)

Tabelle 4-126: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)						
	Gesamtpopulation (n=96)		laBCC (n=63)		smBCC (n=33)	
# Ereignis ^a (%)	48 (50,0)		33 (52,4)		15 (45,5)	
# zensiert (%)	48 (50,0)		30 (47,6)		18 (54,5)	
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	9,5 [7,49;11,53]		9,5 [7,39;11,93]		9,5 [7,36;NE]	
	n	Mediane Zeit (in Monaten)	n	Mediane Zeit (in Monaten)	n	Mediane Zeit (in Monaten)
Geschlecht						
Weiblich	18	9,23	15	9,23	3	NE
Männlich	30	9,49	18	11,53	12	9,23
Alter						
<40	2	11,93	2	11,93	0	
40-64	24	9,46	14	9,49	10	9,46
≥ 65	22	7,43	17	7,43	5	NE
ECOG						
0	33	9,23	26	9,23	7	9,23
1	12	10,22	5	10,22	7	10,15
2	3	1,81	2	1,86	1	1,81
Region						
EU/AUS	11	10,15	7	NE	4	8,76
US	37	9,23	26	9,23	11	9,46
# Läsionen zu Baseline						
1	24	9,46	21	9,46	3	NE
2	6	12,85	5	12,85	1	NE
3	9	7,39	4	7,28	5	8,30
≥ 3	9	10,15	3	11,93	6	9,46
a: Ereignis: Tod oder Progression						
b: in Monaten						
c: 2-seitiges 95%-KI						
NE: nicht erreicht; nb: nicht berechenbar						
Daten aus [9]						

Der Behandlungseffekt von Vismodegib konnte für die betrachteten Wirksamkeitsendpunkte OS, IFR-bewertetes ORR und IRF-bewertetes PFS in der ERIVANCE-Studie über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

4.3.2.3.3.6.4 Unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.6.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-127: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)						18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c					
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)		Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)	
	n		n		n		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...												
UE	104 (100)		71 (100)		33 (100)		104 (100)		71 (100)		33 (100)	
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	41 (100)	32	32 (100)	9	9 (100)	41	41 (100)	32	32 (100)	9	9 (100)
männlich	63	63 (100)	39	39 (100)	24	24 (100)	63	63 (100)	39	39 (100)	24	24 (100)
Alter												
<65	57	57 (100)	38	38 (100)	19	19 (100)	57	57 (100)	38	38 (100)	19	19 (100)
≥65	47	47 (100)	33	33 (100)	14	14 (100)	47	47 (100)	33	33 (100)	14	14 (100)
ECOG												
0	64	64 (100)	51	51 (100)	13	13 (100)	64	64 (100)	51	51 (100)	13	13 (100)
1 oder 2	40	40 (100)	20	20 (100)	20	20 (100)	40	40 (100)	20	20 (100)	20	20 (100)
a: Daten aus Dokument [93] (S. 1328), b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [94] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-128: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012			
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
UE	143 (95,3)	131 (94,9)	12 (100)	278 (92,7)	257 (92,4)	21 (95,5)
davon...						
Geschlecht						
weiblich	64 59 (92,2)	60 55 (91,7)	4 4 (100)	119 109 (91,6)	113 103 (91,2)	6 6 (100)
männlich	86 84 (97,7)	78 76 (97,4)	8 8 (100)	181 169 (93,4)	165 154 (93,3)	16 15 (93,8)
Alter						
<65	68 66 (97,1)	60 58 (96,7)	8 8 (100)	114 105 (92,1)	101 93 (92,1)	13 12 (92,3)
≥65	80 75 (93,8)	77 72 (93,5)	3 3 (100)	186 173 (93,0)	177 164 (92,7)	9 9 (100)
ECOG						
0	95 91 (95,8)	89 85 (95,5)	6 6 (100)	183 168 (91,8)	174 159 (91,4)	9 9 (100)
1	37 35 (94,6)	34 32 (94,1)	3 3 (100)	75 72 (96,0)	67 65 (97,0)	8 7 (87,5)
2	16 15 (93,8)	13 12 (92,3)	3 3 (100)	37 34 (91,9)	32 29 (90,6)	5 5 (100)
Daten aus [96] bzw. [100]						

Tabelle 4-129: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)			
Datenschnitt: 23. April 2012			
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)
	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE	116 (97,5)	61 (98,4)	55 (96,5)
davon...			

Geschlecht						
weiblich	31	31 (100)	19	19 (100)	12	12 (100)
männlich	88	85 (96,6)	43	42 (97,7)	45	43 (95,6)
Alter						
<65	66	64 (97,0)	35	34 (97,1)	31	30 (96,8)
≥65	53	52 (98,1)	27	27 (100)	26	25 (96,2)
ECOG						
0	69	68 (98,6)	39	38 (97,4)	30	30 (100)
1 oder 2	50	48 (96,0)	23	23 (100)	27	25 (92,6)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-130: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)						
Datenschnitt: 03. November 2009						
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
UE	10 (100)		2 (100,0)		8 (100)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	3 (100)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	7 (100)				
Alter						
<60	4	4 (100)				
61-64	5	5 (100)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	6 (100)	nb	nb	nb	nb
1	4	4 (100)				
Daten aus Dokument [89] nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-131: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)				18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c								
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)				
	n		n	n	n		n	n				
Anzahl (%) Patienten mit...												
SUE	26 (25,0)		19 (26,8)	7 (21,2)	36 (34,6)		28 (39,4)	8 (24,2)				
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	10 (24,4)	32	9 (28,1)	9	1 (11,1)	41	14 (34,1)	32	13 (40,6)	9	1 (11,1)
männlich	63	16 (25,4)	39	10 (25,6)	24	6 (24,0)	63	22 (34,9)	39	15 (38,5)	24	7 (29,2)
Alter												
<65	57	12 (21,1)	38	9 (23,7)	19	3 (15,8)	57	19 (33,3)	38	15 (39,5)	19	4 (21,1)
≥65	47	14 (29,8)	33	10 (30,3)	14	4 (28,6)	47	17 (36,2)	33	13 (39,4)	14	4 (28,6)
ECOG												
0	64	14 (21,9)	51	12 (23,5)	13	2 (15,4)	64	21 (32,8)	51	18 (35,3)	13	3 (23,1)
1 oder 2	40	12 (30,0)	20	7 (35,0)	20	5 (25,0)	40	15 (37,5)	20	10 (50,0)	20	5 (25,0)
a: Daten aus Dokument [93] (S. 1328), b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [94] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-132: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)								
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012				
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n		n	n	n		n	n
Anzahl (%) Patienten mit...								
SUE	22 (14,7)		20 (14,5)	2 (16,7)	53 (17,7)		49 (17,6)	4 (18,2)

davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	11 (17,2)	60	11 (18,3)	4	0	119	27 (22,7)	113	26 (23,0)	6	1 (16,7)
männlich	86	11 (12,8)	78	9 (11,5)	8	2 (25,0)	181	26 (14,4)	165	23 (13,9)	16	3 (18,8)
Alter												
<65	68	4 (5,9)	60	4 (6,7)	8	0	114	15 (13,2)	101	13 (12,9)	13	2 (15,4)
≥65	80	17 (21,3)	77	16 (20,8)	3	1 (33,3)	186	38 (20,4)	177	36 (20,3)	9	2 (22,2)
ECOG												
0	95	7 (7,4)	89	7 (7,9)	6	0	183	21 (11,5)	174	21 (12,1)	9	9 (100)
1	37	7 (18,9)	34	6 (17,6)	3	1 (33,3)	75	12 (75,0)	67	10 (14,9)	8	7 (87,5)
2	16	8 (50,0)	13	7 (53,7)	3	1 (33,3)	37	19 (51,4)	32	17 (53,1)	5	5 (100)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
SUE	18 (15,1)		9 (14,5)		9 (15,8)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	2 (6,5)	19	2 (10,5)	12	0
männlich	88	16 (18,2)	43	7 (16,5)	45	9 (20,0)
Alter						
<65	66	12 (18,2)	35	5 (14,3)	31	7 (22,6)
≥65	53	6 (11,3)	27	4 (14,8)	26	2 (7,7)
ECOG						
0	69	6 (8,7)	39	3 (7,7)	30	3 (10,0)
1 oder 2	50	12 (24,0)	23	6 (26,1)	27	6 (22,2)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-134: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
SUE		1 (10,0)		0		1 (12,6)	
davon...							
Geschlecht							
weiblich		3 0		nb nb		nb nb	
männlich		7 1 (14,2)					
Alter							
<60		4 0					
61-64		5 0		nb nb		nb nb	
65-69		1 1 (100)					
≥70		0 0					
ECOG							
0		6 1 (16,6)		nb nb		nb nb	
1		4 0					
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

4.3.2.3.3.6.4.3 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c			
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Therapieabbruch aufgrund UE	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)	21 (20,2)	16 (22,5)	5 (15,2)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 4 (9,8)	32 4 (12,5)	9 0	41 7 (17,1)	32 6 (18,8)	9 1 (11,1)
männlich	63 9 (14,3)	39 7 (17,9)	24 2 (8,3)	63 14 (22,2)	39 10 (25,6)	24 4 (16,7)
Alter						
<65	57 6 (10,5)	38 5 (13,2)	19 1 (5,3)	57 11 (19,3)	38 9 (23,7)	19 2 (10,5)
≥65	47 7 (14,9)	33 6 (18,2)	14 1 (7,1)	47 10 (21,3)	33 7 (21,2)	14 3 (21,4)
ECOG						
0	64 9 (14,1)	51 8 (15,7)	13 1 (7,7)	64 15 (23,4)	51 13 (25,5)	13 2 (15,4)
1 oder 2	40 4 (10,0)	20 3 (15,0)	20 1 (5,0)	40 6 (15,0)	20 3 (15,0)	20 3 (15,0)
a: Daten aus Dokument [93] (S. 1328), b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [94] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012			
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						

Therapieabbruch aufgrund UE	18 (12,0)	18 (13,0)	0	45 (15,0)	43 (15,5)	2 (9,1)
davon...						
Geschlecht						
weiblich	64 8 (12,5)	60 8 (13,3)	4 0	119 21 (17,6)	113 20 (17,7)	6 1 (16,7)
männlich	86 10 (11,6)	78 10 (12,8)	8 0	181 24 (13,3)	165 23 (13,9)	16 1 (6,3)
Alter						
<65	68 3 (4,4)	60 3 (5,0)	8 0	114 15 (13,2)	101 13 (12,9)	13 2 (15,4)
≥65	80 15 (18,8)	77 15 (19,5)	3 0	186 30 (16,1)	177 30 (16,9)	9 0
ECOG						
0	95 4 (4,2)	89 4 (4,5)	6 0	183 18 (9,8)	174 18 (10,3)	9 0
1	37 8 (21,6)	34 8 (23,5)	3 0	75 17 (22,7)	67 16 (23,9)	8 1 (12,5)
2	16 5 (31,3)	13 5 (38,5)	3 0	37 9 (24,3)	32 8 (25,0)	5 1 (20,0)
Daten aus [96] bzw. [100]						

Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Therapieabbruch aufgrund UE	7 (5,9)		5 (8,1)		2 (3,5)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	1 (3,2)	19	1 (5,3)	12	0
männlich	88	6 (6,8)	43	4 (9,3)	45	2 (4,4)
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	6 (11,3)	27	4 (14,8)	26	2 (7,7)
ECOG						
0	69	2 (2,9)	39	1 (2,6)	30	1 (3,3)

1	50	5 (10,0)	23	4 (17,4)	27	1 (3,7)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
Therapieabbruch aufgrund UE		1 (10,0)		0		1 (12,6)	
davon...							
Geschlecht							
weiblich	3	0		nb		nb	
männlich	7	1 (14,2)		nb		nb	
Alter							
<60	4	0		nb		nb	
61-64	5	0		nb		nb	
65-69	1	1 (100)		nb		nb	
≥70	0	0		nb		nb	
ECOG							
0	6	1 (16,6)		nb		nb	
1	4	0		nb		nb	
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

4.3.2.3.3.6.4.4 Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3

Tabelle 4-139: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)				18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c								
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)				
	n		n	n	n		n	n				
Anzahl (%) Patienten mit...												
UE CTC≥ 3	44 (42,3)		33 (46,5)	11 (33,3)	54 (51,9)		40 (56,3)	14 (42,4)				
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	22 (53,7)	32	17 (53,1)	9	5 (55,6)	41	26 (63,4)	32	21 (65,6)	9	5 (55,6)
männlich	63	22 (34,9)	39	16 (41,0)	24	6 (25,0)	63	28 (44,4)	39	19 (48,7)	24	9 (37,5)
Alter												
<65	57	20 (35,1)	38	14 (36,8)	19	6 (31,6)	57	27 (47,4)	38	19 (50,0)	19	8 (42,1)
≥ 65	47	24 (51,1)	33	19 (57,6)	14	5 (73,7)	47	27 (57,4)	33	21 (63,6)	14	6 (42,9)
ECOG												
0	64	24 (37,5)	51	20 (39,2)	13	4 (30,8)	64	33 (51,6)	51	27 (52,9)	13	6 (46,2)
1 oder 2	40	20 (50,0)	20	13 (65,0)	20	7 (35,0)	40	21 (52,5)	20	13 (65,0)	20	8 (40,0)
a: Daten aus Dokument [93] (S. 1328), b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [94] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-140: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)								
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012				
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n		n	n	n		n	n
Anzahl (%) Patienten mit...								
UE CTCAE≥ 3	50 (33,3)		44 (31,9)	6 (50,0)	120 (40,0)		110 (39,6)	10 (45,5)

davon...										
Geschlecht										
weiblich	64	22 (34,4)	60	20 (33,3)	4	2 (50,0)	119	50 (42,0)	113	46 (40,7)
männlich	86	28 (32,6)	78	24 (30,8)	8	4 (50,0)	181	70 (38,7)	165	64 (38,8)
Alter										
<65	68	16 (23,5)	60	12 (20,0)	8	4 (50,0)	114	36 (31,6)	101	29 (28,7)
≥65	80	33 (41,3)	77	32 (41,6)	3	1 (33,3)	186	84 (45,2)	177	81 (45,8)
ECOG										
0	95	26 (27,4)	89	23 (25,8)	6	3 (50,0)	183	65 (35,5)	174	60 (34,5)
1	37	11 (29,7)	34	10 (29,4)	3	1 (33,3)	75	29 (38,7)	67	27 (40,3)
2	16	11 (68,8)	13	9 (69,2)	3	2 (66,7)	37	23 (62,2)	32	20 (62,5)
Daten aus [96] bzw. [100]										

Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
UE CTC\geq3						
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	5 (16,1)	19	5 (26,3)	12	0
männlich	88	30 (34,1)	43	13 (30,2)	45	17 (37,8)
Alter						
<65	66	16 (24,2)	35	7 (20,0)	31	9 (29,0)
≥65	53	19 (35,8)	27	11 (40,7)	26	8 (30,8)
ECOG						
0	69	11 (15,9)	39	5 (12,8)	30	6 (20,0)
1 or 2	50	24 (48,0)	23	13 (56,5)	27	11 (40,7)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-142: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE \geq 3 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
UE CTC\geq3	3 (30,0)		0		3 (37,6)		
davon...							
Geschlecht							
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb	
männlich	7	3 (42,8)					
Alter							
<60	4	1 (25,0)					
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb	
65-69	1	1 (100)					
\geq 70	0	0					
ECOG							
0	6	2 (33,4)	nb	nb	nb	nb	
1	4	1 (25,0)					
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse

Es kam unter Vismodegib bislang zu keiner Schwangerschaft; eine Subgruppenanalyse ist nicht sinnvoll.

4.3.2.3.3.6.4.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-143: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)					
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt-pop. (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
Anzahl (%) Patienten mit...						
schwangerschaftsbezogenen UE	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
a: während der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet, somit auch keine Schwangerschaften in den Subgruppen Daten aus [9] (final-konfirmatorischer Datenschnitt) und [94] (18-Monats-Update)						

Tabelle 4-144: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 17. Mai 2012		
	Gesamt-pop. (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt-pop. (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
Anzahl (%) Patienten mit...						
schwangerschaftsbezogenen UE	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
a: während der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet, somit auch keine Schwangerschaften in den Subgruppen Daten aus [96] bzw. [100]						

Tabelle 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

	US-EAP (SHH4811g)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation	laBCC	smBCC

	(n=119)		(n=62)		(n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
schwangerschaftsbezogene UE	0 ^a		0 ^a		0 ^a	
Plattenepithelkarzinom	6 (5,0)		6 (9,5)		0	
Amenorrhoe	4 (3,4) ^b		4 (6,3) ^b		0	
Plattenepithelkarzinom, davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	2 (6,5)	19	2 (10,5)	12	0
männlich	88	4 (4,5)	43	4 (9,3)	45	0
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	5 (9,4)	27	5 (18,5)	26	0
ECOG						
0	69	3 (4,3)	39	3 (7,7)	30	0
1 or 2	50	3 (6,0)	23	3 (13,0)	27	0
Amenorrhoe, davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	4 (12,9)	19	4 (21,1)	12	0
männlich	88	0	43	0	45	0
Alter						
<65	66	4 (6,1)	35	4 (11,4)	31	0
≥65	53	0	27	0	26	0
ECOG						
0	69	4 (5,8)	39	4 (10,3)	30	0
1 or 2	50	0	23	0	27	0
a: während der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet, somit auch keine Schwangerschaften in den Subgruppen						
b: jeweils zwei Patientinnen berichteten von Amenorrhoe bzw. irregulärer Menstruation						
Daten aus Dokument [115]						

4.3.2.3.3.6.4.6 Alopezie

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) ^b				18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c								
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)		Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)	
	n		n		n		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...												
Alopezie	66 (63,5)		47 (66,2)		19 (57,6)		68 (65,4)		47 (66,2)		21 (63,6)	
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	27 (65,9)	32	21 (65,6)	9	6 (66,7)	41	27 (65,9)	32	21 (65,1)	9	6 (66,7)
männlich	63	39 (61,9)	39	26 (66,7)	24	13 (54,2)	63	41 (65,1)	39	26 (66,7)	24	15 (62,5)
Alter												
<65	57	43 (75,4)	38	31 (81,6)	19	12 (63,2)	57	45 (78,9)	38	31 (81,6)	19	14 (73,7)
≥65	47	23 (48,9)	33	16 (48,5)	14	7 (50,0)	47	23 (48,9)	33	16 (48,5)	14	7 (50,0)
ECOG^a												
0	64	49 (76,6)	51	37 (72,5)	13	12 (92,3)	64	49 (76,6)	51	37 (72,5)	13	12 (92,3)
1 oder 2	40	17 (42,5)	20	10 (50,0)	20	7 (35,0)	40	19 (47,5)	20	10 (50,0)	20	9 (45,0)
a: Daten aus [91], bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)												
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012								
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)		smBCC (n=12)		Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)		smBCC (n=22)	
	n		n		n		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...												
Alopezie	64 (42,7)		63 (45,7)		1 (8,3)		148 (49,3)		137 (49,3)		11 (50,0)	
davon...												

Geschlecht^b												
weiblich	64	25 (39,1)	60	25 (41,7)	4	0	119	60 (50,4)	113	58 (51,3)	6	2 (33,3)
männlich	86	39 (45,3)	78	38 (48,7)	8	1 (12,5)	181	88 (48,6)	165	79 (47,9)	16	9 (56,3)
Alter												
<65	68	36 (52,9)	60	36 (60,0)	8	0	114	69 (60,5)	101	63 (62,4)	13	6 (46,2)
≥65	80	27 (33,8)	77	26 (33,8)	3	1 (33,3)	186	79 (42,5)	177	74 (41,8)	9	5 (55,6)
ECOG												
0	95	45 (47,4)	89	44 (49,4)	6	1 (16,7)	183	99 (54,1)	174	92 (52,9)	9	7 (77,8)
1	37	15 (40,5)	34	15 (44,1)	3	0	75	35 (46,7)	67	33 (49,3)	8	2 (25,0)
2	16	2 (12,5)	13	2 (15,4)	3	0	37	11 (29,7)	32	9 (28,1)	5	2 (40,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Alopezie	69 (58,0)		36 (58,1)		33 (57,9)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	16 (51,6)	19	9 (47,4)	12	7 (58,3)
männlich	88	53 (60,2)	43	27 (62,8)	45	26 (57,8)
Alter						
<65	66	40 (60,6)	35	19 (54,3)	31	21 (67,7)
≥65	53	29 (54,7)	27	17 (63,0)	26	12 (46,2)
ECOG						
0	69	41 (59,4)	39	21 (53,8)	30	20 (66,7)
1 oder 2	50	28 (56,0)	23	15 (65,2)	27	13 (48,1)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Alopezie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
Alopezie		8 (80,0)		2 (100)		6 (75,0)	
davon...							
Geschlecht							
weiblich		3	2 (66,6)	nb	nb	nb	nb
männlich		7	6 (85,8)				
Alter							
<60		4	3 (75,0)				
61-64		5	4 (80,0)	nb	nb	nb	nb
65-69		1	1 (100)				
≥70		0	0				
ECOG							
0		6	4 (66,6)	nb	nb	nb	nb
1		4	4 (100)				
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

4.3.2.3.3.6.4.7 Geschmacksstörungen

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)					
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) ^b			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit Geschmacksstörungen						
Dysgeusie	53 (51,0)	32 (45,1)	21 (63,6)	57 (54,8)	34 (47,9)	23 (69,7)
Ageusie	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)
Hypogeusie	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)
Dysgeusie, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 22 (53,7)	32 15 (46,9)	9 7 (77,8)	41 22 (53,7)	32 15 (46,9)	9 7 (77,8)
männlich	63 31 (49,2)	39 17 (43,6)	24 14 (58,3)	63 35 (55,6)	39 19 (48,7)	24 16 (66,7)
Alter						
<65	57 29 (50,9)	38 17 (44,7)	19 12 (63,2)	57 33 (57,9)	38 19 (50,0)	19 14 (73,7)
≥65	47 24 (51,1)	33 15 (45,5)	14 9 (64,3)	47 24 (51,1)	33 15 (45,5)	14 9 (64,3)
ECOG^a						
0	64 36 (56,3)	51 25 (49,0)	13 11 (84,6)	64 38 (59,4)	51 27 (52,9)	13 11 (84,6)
1 oder 2	40 17 (42,5)	20 7 (35,0)	20 10 (50,0)	40 19 (47,5)	20 7 (35,0)	20 12 (60,0)
Ageusie, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 5 (12,2)	32 5 (15,6)	9 0	41 5 (12,2)	32 5 (15,6)	9 0
männlich	63 7 (11,1)	39 5 (12,8)	24 2 (8,3)	63 7 (11,1)	39 5 (12,8)	24 2 (8,3)
Alter						
<65	57 5 (8,8)	38 3 (7,9)	19 2 (10,5)	57 5 (8,8)	38 3 (7,9)	19 2 (10,5)
≥65	47 7 (14,9)	33 7 (21,2)	14 0	47 7 (14,9)	33 7 (21,2)	14 0
ECOG^a						
0	64 10 (15,6)	51 9 (17,6)	13 1 (7,7)	64 10 (15,6)	51 9 (17,6)	13 1 (7,7)
1 oder 2	40 2 (5,0)	20 1 (5,0)	20 1 (5,0)	40 2 (5,0)	20 1 (5,0)	20 1 (5,0)
Hypogeusie, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 4 (9,8)	32 3 (9,4)	9 1 (11,1)	41 4 (9,8)	32 3 (9,4)	9 1 (11,1)
männlich	63 7 (11,1)	39 5 (12,8)	24 2 (8,3)	63 7 (11,1)	39 5 (12,8)	24 2 (8,3)
Alter						

<65	57	6 (10,5)	38	6 (15,8)	19	0	57	6 (10,5)	38	6 (15,8)	19	0
≥65	47	5 (10,6)	33	2 (6,1)	14	3 (21,4)	47	5 (10,6)	33	2 (6,1)	14	3 (21,4)
ECOG^a												
0	64	8 (12,5)	51	6 (11,8)	13	2 (15,4)	64	8 (12,5)	51	6 (11,8)	13	2 (15,4)
1 oder 2	40	3 (7,5)	20	2 (10,0)	20	1 (5,0)	40	3 (7,5)	20	2 (10,0)	20	1 (5,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)							
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012			
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)	
	n	n	n	n	n	n	
Anzahl (%) Patienten mit Geschmacksstörungen							
Dysgeusie	54 (36,0)	49 (35,5)	5 (41,7)	123 (41,0)	113 (40,6)	10 (45,5)	
Ageusie	41 (27,3)	40 (29,0)	1 (8,3)	77 (25,7)	72 (25,9)	5 (22,7)	
Hypogeusie	1 (0,7)	1 (0,7)	0	3 (1,0)	3 (1,1)	0	
Dysgeusie, davon...							
Geschlecht							
weiblich	64 25 (39,1)	60 23 (38,3)	4 2 (50,0)	119 48 (40,3)	113 45 (39,8)	6 3 (50,0)	
männlich	86 29 (33,7)	78 26 (33,3)	8 3 (37,5)	181 75 (41,4)	165 68 (41,2)	16 7 (43,8)	
Alter							
<65	68 27 (39,7)	60 24 (40,0)	8 3 (37,5)	114 57 (50,0)	101 53 (52,5)	13 4 (30,8)	
≥65	80 26 (32,5)	77 25 (32,5)	3 1 (33,3)	186 66 (35,5)	177 60 (33,9)	9 6 (66,7)	
ECOG							
0	95 41 (43,2)	89 38 (42,7)	6 3 (50,0)	183 85 (46,4)	174 80 (46,0)	9 5 (55,6)	
1	37 10 (27,0)	34 9 (26,5)	3 1 (33,3)	75 26 (34,7)	67 23 (34,3)	8 3 (37,5)	
2	16 2 (12,5)	13 1 (7,7)	3 1 (33,3)	37 9 (24,3)	32 7 (21,9)	5 2 (40,0)	
Ageusie, davon...							
Geschlecht							
weiblich	64 12 (18,8)	60 12 (20,0)	4 0	119 26 (21,8)	113 25 (22,1)	6 1 (16,7)	
männlich	86 29 (33,7)	78 28 (35,9)	8 1 (12,5)	181 51 (28,)	165 47 (28,5)	16 4 (25,0)	
Alter							

<65	68	22 (32,4)	60	21 (35,0)	8	1 (12,5)	114	30 (26,3)	101	26 (25,7)	13	4 (30,8)
≥65	80	19 (23,8)	77	19 (24,7)	3	0	186	47 (25,3)	177	46 (26,0)	9	1 (11,1)
ECOG												
0	95	29 (30,5)	89	29 (32,6)	6	0	183	51 (27,9)	174	49 (28,2)	9	2 (22,2)
1	37	9 (24,3)	34	8 (23,5)	3	1 (33,3)	75	20 (26,7)	67	18 (26,9)	8	2 (25,0)
2	16	2 (12,5)	13	2 (15,4)	3	0	37	5 (13,5)	32	4 (12,5)	5	1 (20,0)
Hypogeusie, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	2 (1,7)	113	2 (1,8)	6	0
männlich	86	0	78	0	8	0	181	1 (0,6)	165	1 (0,6)	16	0
Alter												
<65	68	1 (1,5)	60	1 (1,7)	8	0	114	3 (2,6)	101	3 (3,0)	13	0
≥65	80	0	77	0	3	0	186	0	177	0	9	0
ECOG												
0	95	1 (1,1)	89	1 (1,1)	6	0	183	3 (1,6)	174	3 (1,7)	9	0
1	37	0	34	0	3	0	75	0	67	0	8	0
2	16	0	13	0	3	0	37	0	32	0	5	0
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit Geschmacksstörungen						
Dysgeusie	84 (70,6)		45 (72,6)		39 (68,4)	
Ageusie	3 (2,5)		1 (1,6)		2 (3,5)	
Hypogeusie	3 (2,5)		2 (3,2)		1 (1,8)	
Dysgeusie, davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	25 (80,6)	19	16 (84,2)	12	9 (75,0)
männlich	88	59 (67,0)	43	29 (67,4)	45	30 (66,7)
Alter						
<65	66	47 (71,2)	35	24 (68,6)	31	23 (74,2)
≥65	53	37 (69,8)	27	21 (77,8)	26	16 (61,5)
ECOG						

0	69	52 (75,4)	39	30 (76,9)	30	22 (73,3)
1 oder 2	50	32 (64,0)	23	15 (65,2)	27	17 (63,0)
Ageusie, davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	3 (3,4)	43	1 (2,3)	45	2 (4,4)
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	0	31	1 (3,2)
≥65	53	2 (3,8)	27	1 (3,7)	26	1 (3,8)
ECOG						
0	69	3 (4,3)	39	1 (2,6)	30	2 (6,7)
1 oder 2	50	0	23	0	27	0
Hypogeusie, davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	3 (3,4)	43	2 (4,7)	45	1 (2,2)
Alter						
<65	66	2 (3,0)	35	1 (2,9)	31	1 (3,2)
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	2 (2,9)	39	2 (5,1)	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	0	27	1 (3,7)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)			
Datenschnitt: 03. November 2009			
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit Geschmacksstörungen			
Dysgeusie	6 (60,0)	1 (50,0)	5 (62,6)
Ageusie	2 (20,0)	1 (50,0)	1 (12,6)
Hypogeusie	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Dysgeusie, davon...			

Geschlecht						
weiblich	3	3 (100)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	3 (42,8)				
Alter						
<60	4	3 (75,0)				
61-64	5	2 (40,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	3 (50,0)	nb	nb	nb	nb
1	4	3 (75,0)				
Ageusie, davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb
männlich	7	2 (28,6)				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	2 (40,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	2 (33,4)	nb	nb	nb	nb
1	4	0				
Hypogeusie, davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb
männlich	7	1 (14,2)				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	0	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (20,0)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	0				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.8 Muskelspasmen

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) ^b			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Muskelspasmen	71 (68,3)	50 (70,4)	21 (63,6)	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 28 (68,3)	32 22 (68,8)	9 6 (66,7)	41 30 (73,2)	32 24 (75,0)	9 6 (66,7)
männlich	63 43 (68,3)	39 28 (71,8)	24 15 (62,5)	63 44 (69,8)	39 28 (71,8)	24 16 (66,7)
Alter						
<65	57 41 (71,9)	38 27 (71,1)	19 14 (73,7)	57 43 (75,4)	38 28 (73,7)	19 15 (78,9)
≥65	47 30 (63,8)	33 23 (69,7)	14 7 (50,0)	47 31 (66,0)	33 24 (72,7)	14 7 (50,0)
ECOG^a						
0	64 52 (81,3)	51 42 (82,4)	13 10 (76,9)	64 53 (82,8)	51 43 (84,3)	13 10 (76,9)
1 oder 2	40 19 (47,5)	20 8 (40,0)	20 11 (55,0)	40 21 (52,5)	20 9 (45,0)	20 12 (60,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Muskelspasmen	80 (42,7)	73 (52,9)	7 (58,3)	178 (59,3)	166 (59,7)	12 (54,5)
davon...						
Geschlecht						

weiblich	64	33 (51,6)	60	33 (55,0)	4	0	119	61 (51,3)	113	60 (53,1)	6	1 (16,7)
männlich	86	47 (54,7)	78	40 (51,3)	8	7 (87,5)	181	117 (64,6)	165	106 (64,2)	16	11 (68,8)
Alter												
<65	68	44 (64,7)	60	40 (66,7)	8	4 (50,0)	114	85 (74,6)	101	78 (77,2)	13	7 (53,8)
≥65	80	35 (43,8)	77	32 (41,6)	3	3 (100)	186	93 (50,0)	177	88 (49,7)	9	5 (55,6)
ECOG												
0	95	62 (65,3)	89	58 (65,2)	6	4 (66,7)	183	127 (69,4)	174	120 (69,0)	9	7 (77,8)
1	37	13 (35,1)	34	12 (35,3)	3	1 (33,3)	75	40 (53,3)	67	37 (55,2)	8	3 (37,5)
2	16	4 (25,0)	13	2 (15,4)	3	2 (66,7)	37	10 (27,0)	32	8 (25,0)	5	2 (40,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Muskelspasmen	84 (70,6)		42 (67,7)		42 (73,7)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	21 (67,7)	19	12 (63,2)	12	9 (75,0)
männlich	88	63 (71,6)	43	30 (69,8)	45	33 (73,3)
Alter						
<65	66	47 (71,2)	35	23 (65,7)	31	24 (77,4)
≥65	53	37 (69,8)	27	19 (70,4)	26	18 (69,2)
ECOG						
0	69	52 (75,4)	39	27 (69,2)	30	25 (83,3)
1 oder 2	50	32 (64,0)	23	15 (65,2)	27	17 (63,0)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Muskelspasmen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Muskelspasmen	10 (100)		2 (100)		8 (100)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	3 (100)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	7 (100)				
Alter						
<60	4	4 (100)				
61-64	5	5 (100)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	6 (100)	nb	nb	nb	nb
1	4	4 (100)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.9 Nausea (Übelkeit)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) ^b			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Nausea	30 (28,8)	23 (32,4)	7 (21,2)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 14 (34,1)	32 10 (31,3)	9 4 (44,4)	41 15 (36,6)	32 10 (31,3)	9 5 (55,6)
männlich	63 16 (25,4)	39 13 (33,3)	24 3 (12,5)	63 19 (30,2)	39 13 (33,3)	24 6 (25,0)
Alter						
<65	57 18 (31,6)	38 14 (36,8)	19 4 (21,1)	57 22 (38,6)	38 14 (36,8)	19 8 (42,1)
≥65	47 12 (25,5)	33 9 (27,3)	14 3 (21,4)	47 12 (25,5)	33 9 (27,3)	14 3 (21,4)
ECOG^a						
0	64 21 (32,8)	51 18 (35,3)	13 3 (23,1)	64 24 (37,5)	51 18 (35,3)	13 6 (46,2)
1 oder 2	40 9 (22,5)	20 5 (25,0)	20 4 (20,0)	40 10 (25,0)	20 5 (25,0)	20 5 (25,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Übelkeit	22 (14,7)	20 (14,8)	2 (16,7)	43 (14,3)	39 (14,0)	4 (18,2)
davon...						

Geschlecht												
weiblich	64	11 (17,2)	60	11 (18,3)	4	0	119	20 (16,8)	113	20 (17,7)	6	0
männlich	86	11 (12,8)	78	9 (11,5)	8	2 (25,0)	181	23 (12,7)	165	19 (11,5)	16	4 (25,0)
Alter												
<65	68	13 (19,1)	60	11 (18,3)	8	2 (25,0)	114	20 (17,5)	101	18 (17,8)	13	2 (15,4)
≥65	80	9 (11,3)	77	9 (11,7)	3	0	186	23 (17,5)	177	21 (11,9)	9	2 (22,2)
ECOG												
0	95	16 (16,8)	89	14 (15,7)	6	2 (33,3)	183	28 (15,3)	174	26 (14,9)	9	2 (22,2)
1	37	5 (13,5)	34	5 (14,7)	3	0	75	12 (16,0)	67	10 (14,9)	8	2 (25,0)
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	3 (8,1)	32	3 (9,4)	5	0
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Übelkeit	23 (19,3)		11 (17,7)		12 (21,1)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	6 (19,4)	19	4 (21,1)	12	2 (16,7)
männlich	88	17 (19,3)	43	7 (16,3)	45	10 (22,2)
Alter						
<65	66	14 (21,2)	35	7 (20,0)	31	7 (22,6)
≥65	53	9 (17,0)	27	4 (14,8)	26	5 (19,2)
ECOG						
0	69	12 (17,4)	39	6 (15,4)	30	6 (20,0)
1 oder 2	50	11 (22,0)	23	5 (21,7)	27	6 (22,2)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Übelkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Übelkeit	3 (30,0)		1 (50,0)		2 (25,0)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	2 (28,6)				
Alter						
<60	4	2 (50,0)				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	2 (50,0)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.10 Durchfall

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Durchfall	23 (22,1)	16 (22,5)	7 (21,2)	27 (26,0)	18 (25,4)	9 (27,3)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 14 (34,1)	32 11 (34,4)	9 3 (33,3)	41 16 (39,0)	32 13 (40,6)	9 3 (33,3)
männlich	63 9 (14,3)	39 5 (12,8)	24 4 (16,7)	63 12 (19,0)	39 6 (15,4)	24 6 (25,0)
Alter						
<65	57 15 (26,3)	38 9 (23,7)	19 6 (31,6)	57 18 (31,6)	38 10 (26,3)	19 8 (42,1)
≥65	47 8 (17,0)	33 7 (21,2)	14 1 (7,1)	47 10 (21,3)	33 9 (27,3)	14 1 (7,1)
ECOG^a						
0	64 14 (21,9)	51 10 (19,6)	13 4 (30,8)	64 17 (26,6)	51 13 (25,5)	13 4 (30,8)
1 oder 2	40 9 (22,5)	20 6 (30,0)	20 3 (15,0)	40 11 (27,5)	20 6 (30,0)	20 5 (25,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Durchfall	13 (8,7)	12 (8,7)	1 (8,3)	28 (9,3)	24 (8,6)	4 (18,2)
davon...						
Geschlecht^b						

weiblich	64	8 (12,5)	60	8 (13,3)	4	0	119	13 (10,9)	113	13 (11,5)	6	0
männlich	86	5 (5,8)	78	4 (5,1)	8	1 (12,5)	181	15 (8,3)	165	11 (6,7)	16	4 (25,0)
Alter												
<65	68	4 (5,9)	60	3 (5,0)	8	1 (12,5)	114	11 (9,6)	101	9 (8,9)	13	2 (15,4)
≥65	80	9 (11,3)	77	9 (11,7)	3	0	186	17 (9,1)	177	15 (8,5)	9	2 (22,2)
ECOG												
0	95	8 (8,4)	89	7 (7,9)	6	1 (16,7)	183	15 (8,2)	174	13 (7,5)	9	2 (22,2)
1	37	4 (10,8)	34	4 (11,8)	3	0	75	9 (12,0)	67	8 (11,9)	8	1 (12,5)
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	4 (10,8)	32	3 (9,4)	5	1 (20,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Durchfall	30 (25,2)		11 (17,7)		19 (33,3)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	11 (35,5)	19	6 (31,6)	12	5 (41,7)
männlich	88	19 (21,6)	43	5 (11,6)	45	14 (31,1)
Alter						
<65	66	16 (24,2)	35	6 (17,1)	31	10 (32,3)
≥65	53	14 (26,4)	27	5 (18,5)	26	9 (34,6)
ECOG						
0	69	14 (20,3)	39	4 (10,3)	30	10 (33,3)
1 oder 2	50	16 (32,0)	23	7 (30,2)	27	9 (33,3)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)						
Datenschnitt: 03. November 2009						
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Durchfall	5 (50,0)		1 (50,0)		4 (50,0)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	4 (57,2)				
Alter						
<60	4	2 (50,0)				
61-64	5	2 (40,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	4 (66,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	1 (25,0)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.11 Verstopfung

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) ^b			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c									
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)		Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)		smBCC (n=33)	
	n		n		n		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...												
Verstopfung	17 (16,3)		11 (15,5)		6 (18,2)		20 (19,2)		13 (18,3)		7 (21,2)	
davon...												
Geschlecht												
weiblich	41	6 (14,6)	32	5 (15,6)	9	1 (11,1)	41	7 (17,1)	32	6 (18,8)	9	1 (11,1)
männlich	63	11 (17,5)	39	6 (15,4)	24	5 (20,8)	63	13 (20,6)	39	7 (17,9)	24	6 (25,0)
Alter												
<65	57	6 (10,5)	38	3 (7,9)	19	3 (15,8)	57	8 (14,0)	38	5 (13,2)	19	3 (15,8)
≥65	47	11 (23,4)	33	8 (24,2)	14	3 (21,4)	47	12 (25,5)	33	8 (24,2)	14	4 (28,6)
ECOG^a												
0	64	9 (14,1)	51	8 (15,7)	13	1 (7,7)	64	10 (15,6)	51	8 (15,7)	13	2 (15,4)
1 oder 2	40	8 (20,0)	20	3 (15,0)	20	5 (25,0)	40	10 (25,0)	20	5 (25,0)	20	5 (25,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)												
Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012									
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)		smBCC (n=12)		Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)		smBCC (n=22)	
	n		n		n		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...												
Verstopfung	10 (6,7)		9 (6,5)		1 (8,3)		22 (7,3)		19 (6,8)		3 (13,6)	
davon...												
Geschlecht												

weiblich	64	5 (7,8)	60	4 (6,7)	4	1 (25,0)	119	9 (7,6)	113	8 (7,1)	6	1 (16,7)
männlich	86	5 (5,8)	78	5 (6,4)	8	0	181	13 (7,2)	165	11 (6,7)	16	2 (12,5)
Alter												
<65	68	3 (4,4)	60	2 (3,3)	8	1 (12,5)	114	6 (5,3)	101	5 (5,0)	13	1 (7,7)
≥65	80	7 (8,8)	77	7 (9,1)	3	0	186	16 (8,6)	177	14 (7,9)	9	2 (22,2)
ECOG												
0	95	7 (7,4)	89	7 (7,9)	6	0	183	14 (7,7)	174	14 (8,0)	9	0
1	37	2 (5,4)	34	2 (5,9)	3	0	75	5 (6,7)	67	4 (6,0)	8	1 (12,5)
2	16	1 (6,3)	13	0	3	1 (33,3)	37	3 (8,1)	32	1 (3,1)	5	2 (40,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)			
	n	n	n			
Anzahl (%) Patienten mit...						
Verstopfung	14 (11,8)	8 (12,9)	6 (10,5)			
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	2 (6,5)	12	0		
männlich	88	12 (13,6)	43	6 (14,0)	45	6 (13,3)
Alter						
<65	66	9 (16,7)	35	5 (14,3)	31	4 (12,9)
≥65	53	5 (9,4)	27	3 (11,1)	26	2 (7,7)
ECOG						
0	69	9 (13,0)	39	5 (12,8)	30	4 (13,3)
1 oder 2	50	5 (10,0)	23	3 (13,0)	27	2 (7,4)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Verstopfung	1 (10,0)		0		1 (12,6)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb
männlich	7	1 (14,2)				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	0				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.12 Erbrechen

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Erbrechen	15 (14,4)	10 (14,1)	5 (15,2)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 9 (22,0)	32 6 (18,8)	9 3 (33,3)	41 10 (24,4)	32 6 (18,8)	9 4 (44,4)
männlich	63 6 (9,5)	39 4 (10,3)	24 2 (8,3)	63 8 (12,7)	39 5 (12,8)	24 3 (12,5)
Alter						
<65	57 7 (12,3)	38 4 (10,5)	19 3 (15,8)	57 10 (17,5)	38 5 (13,2)	19 5 (26,3)
≥65	47 8 (17,0)	33 6 (18,2)	14 2 (14,3)	47 8 (17,0)	33 6 (18,2)	14 2 (14,3)
ECOG^a						
0	64 10 (15,6)	51 7 (13,7)	13 3 (23,1)	64 13 (20,3)	51 8 (15,7)	13 5 (38,5)
1 oder 2	40 5 (12,5)	20 3 (15,0)	20 2 (10,0)	40 5 (12,5)	20 3 (15,0)	20 2 (10,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Erbrechen	4 (2,7)	4 (2,9)	0	13 (4,3)	13 (4,7)	0
davon...						

Geschlecht												
weiblich	64	2 (3,1)	60	2 (3,3)	4	0	119	7 (5,9)	113	7 (6,2)	6	0
männlich	86	2 (2,3)	78	2 (2,6)	8	0	181	6 (3,3)	165	6 (3,6)	16	0
Alter												
<65	68	2 (2,9)	60	2 (3,3)	8	0	114	6 (5,3)	101	6 (5,9)	13	0
≥65	80	2 (2,5)	77	2 (2,6)	3	0	186	7 (3,8)	177	7 (4,0)	9	0
ECOG												
0	95	2 (2,1)	89	2 (2,2)	6	0	183	7 (3,8)	174	7 (4,0)	9	0
1	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	3	0	75	3 (4,0)	67	3 (4,5)	8	0
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	3 (8,1)	32	3 (9,4)	5	0
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Erbrechen	14 (11,8)		9 (14,5)		5 (8,8)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	5 (16,1)	19	4 (21,1)	12	1 (8,3)
männlich	88	8 (9,1)	43	4 (9,3)	45	4 (8,9)
Alter						
<65	66	11 (16,7)	35	6 (17,1)	31	5 (16,1)
≥65	53	2 (3,8)	27	2 (7,4)	26	0
ECOG						
0	69	5 (7,2)	39	4 (10,3)	30	1 (3,3)
1 oder 2	50	8 (16,0)	23	4 (17,4)	27	4 (14,8)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
Erbrechen	1 (10,0)		0		1 (12,6)		
davon...							
Geschlecht							
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb	
männlich	7	1 (14,2)					
Alter							
<60	4	0					
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb	
65-69	1	0					
≥70	0	0					
ECOG							
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb	
1	4	0					
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

4.3.2.3.3.6.4.13 Verminderter Appetit

Tabelle 4-174: Ergebnisse für verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Verminderter Appetit	24 (23,1)	16 (22,5)	8 (24,2)	28 (26,9)	17 (23,9)	11 (33,3)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 12 (29,3)	32 10 (31,3)	9 2 (22,2)	41 13 (31,7)	32 10 (31,3)	9 3 (33,3)
männlich	63 12 (19,0)	39 6 (15,4)	24 6 (25,0)	63 15 (23,8)	39 7 (17,9)	24 8 (33,3)
Alter						
<65	57 10 (17,5)	38 5 (13,2)	19 5 (26,3)	57 12 (21,1)	38 5 (13,2)	19 7 (36,8)
≥65	47 14 (29,8)	33 11 (33,3)	14 3 (21,4)	47 16 (34,0)	33 12 (36,4)	14 4 (28,6)
ECOG^a						
0	64 15 (23,4)	51 12 (23,5)	13 3 (23,1)	64 19 (29,7)	51 13 (25,5)	13 6 (46,2)
1 oder 2	40 9 (22,5)	20 4 (20,0)	20 5 (25,0)	40 9 (22,5)	20 4 (20,0)	20 5 (25,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-175: Ergebnisse für verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Verminderter Appetit	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	47 (15,7)	45 (16,2)	2 (9,1)
davon...						

Geschlecht												
weiblich	64	5 (7,8)	60	5 (8,3)	4	0	119	18 (15,1)	113	18 (15,9)	6	0
männlich	86	12 (14,0)	78	10 (12,8)	8	2 (25,0)	181	29 (16,0)	165	27 (16,4)	16	2 (12,5)
Alter												
<65	68	4 (5,9)	60	4 (6,7)	8	0	114	11 (9,6)	101	11 (10,9)	13	0
≥65	80	12 (15,0)	77	11 (14,3)	3	1 (33,3)	186	36 (19,4)	177	34 (19,2)	9	2 (22,2)
ECOG												
0	95	9 (9,5)	89	9 (10,1)	6	0	183	24 (13,1)	174	24 (13,8)	9	0
1	37	5 (13,5)	34	4 (11,8)	3	1 (33,3)	75	14 (18,7)	67	13 (19,4)	8	1 (12,5)
2	16	2 (12,5)	13	1 (7,7)	3	1 (33,3)	37	8 (21,6)	32	7 (21,9)	5	1 (20,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Verminderter Appetit	16 (13,4)		10 (16,1)		6 (10,5)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	4 (12,9)	19	4 (21,1)	12	0
männlich	88	12 (13,6)	43	6 (14,0)	45	6 (13,6)
Alter						
<65	66	9 (13,6)	35	5 (14,3)	31	4 (12,9)
≥65	53	7 (13,2)	27	5 (18,5)	26	2 (7,7)
ECOG						
0	69	8 (11,6)	39	6 (15,8)	30	2 (6,7)
1 oder 2	50	8 (16,0)	23	4 (17,4)	27	4 (14,8)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Vermindert er Appetit	3 (30,0)		0		3 (37,6)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	2 (66,6)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	1 (14,2)				
Alter						
<60	4	2 (50,0)				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	2 (50,0)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.14 Gewichtsverlust

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)				18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c								
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)				
	n		n	n	n		n	n				
Anzahl (%) Patienten mit...												
Gewichts- verlust	48 (46,2)		35 (49,3)	13 (39,4)	53 (51,0)		38 (53,5)	15 (45,5)				
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	18 (43,9)	32	14 (43,8)	9	4 (44,4)	41	21 (51,2)	32	16 (50,0)	9	5 (55,6)
männlich	63	30 (47,6)	39	21 (53,8)	24	9 (37,5)	63	32 (50,8)	39	22 (56,4)	24	10 (41,7)
Alter												
<65	57	25 (43,9)	38	19 (50,0)	19	6 (31,6)	57	29 (50,9)	38	21 (55,3)	19	8 (42,1)
≥65	47	23 (48,9)	33	16 (48,5)	14	7 (50,0)	47	24 (51,1)	33	17 (51,5)	14	7 (50,0)
ECOG^a												
0	64	35 (54,7)	51	28 (54,9)	13	7 (53,8)	64	37 (57,8)	51	30 (58,8)	13	7 (53,8)
1 oder 2	40	13 (32,5)	20	7 (35,0)	20	6 (30,0)	40	16 (40,0)	20	8 (40,0)	20	8 (40,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)								
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012				
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n		n	n	n		n	n
Anzahl (%) Patienten mit...								
Gewichts- verlust	17 (11,3)		15 (10,9)	2 (16,7)	48 (16,0)		44 (15,8)	4 (18,2)
davon...								

Geschlecht												
weiblich	64	5 (7,8)	60	4 (6,7)	4	1 (25,0)	119	16 (13,4)	113	15 (13,3)	6	1 (16,7)
männlich	86	12 (14,0)	78	11 (14,1)	8	1 (12,5)	181	32 (17,7)	165	29 (17,6)	16	3 (18,8)
Alter												
<65	68	7 (10,3)	60	6 (10,0)	8	1 (12,5)	114	18 (15,8)	101	17 (16,8)	13	1 (7,7)
≥65	80	9 (11,3)	77	9 (11,7)	3	0	186	30 (16,1)	177	27 (15,3)	9	3 (33,3)
ECOG												
0	95	10 (10,5)	89	10 (11,2)	6	0	183	29 (15,8)	174	28 (16,1)	9	1 (11,1)
1	37	4 (10,8)	34	3 (8,8)	3	1 (33,3)	75	11 (14,7)	67	10 (14,9)	8	1 (12,5)
2	16	2 (12,5)	13	1 (7,7)	3	1 (33,3)	37	7 (18,9)	32	5 (15,6)	5	2 (40,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												
^a im Datenschnitt vom 17. Mai 2012 fehlt in dieser Auswertung ein Patient, dem kein ECOG-Status zugeordnet wurde												

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Gewichtsverlust	19 (16,0)		11 (17,7)		8 (14,0)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	3 (9,7)	19	3 (15,8)	12	0
männlich	88	16 (18,2)	43	8 (18,6)	45	8 (17,8)
Alter						
<65	66	9 (13,6)	35	6 (17,1)	31	3 (9,7)
≥65	53	10 (18,9)	27	5 (18,5)	26	5 (19,2)
ECOG						
0	69	10 (14,5)	39	5 (12,8)	30	5 (16,7)
1 oder 2	50	9 (18,0)	23	6 (26,1)	27	3 (11,1)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Gewichtsverlust	5 (50,0)		0		5 (62,6)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb
männlich	7	5 (71,4)				
Alter						
<60	4	2 (50,0)				
61-64	5	2 (40,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	3 (50,0)	nb	nb	nb	nb
1	4	2 (50,0)				
Daten aus Dokument [89] nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.15 Müdigkeit

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Müdigkeit	37 (35,6)	23 (32,4)	14 (42,4)	44 (42,3)	30 (42,3)	14 (42,4)
davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 14 (34,1)	32 8 (25,0)	9 6 (66,7)	41 17 (41,5)	32 11 (34,4)	9 6 (66,7)
männlich	63 23 (36,5)	39 15 (38,5)	24 8 (33,3)	63 27 (42,9)	39 19 (48,7)	24 8 (33,3)
Alter						
<65	57 20 (35,1)	38 12 (31,6)	19 8 (42,1)	57 23 (40,4)	38 15 (39,5)	19 8 (42,1)
≥65	47 17 (36,2)	33 11 (33,3)	14 6 (42,9)	47 21 (44,7)	33 15 (45,5)	14 6 (42,9)
ECOG^a						
0	64 25 (39,1)	51 19 (37,3)	13 6 (46,2)	64 31 (48,4)	51 25 (49,0)	13 6 (46,2)
1 oder 2	40 12 (30,0)	20 4 (20,0)	20 8 (40,0)	40 13 (32,5)	20 5 (25,0)	20 8 (40,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren						

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)						
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten mit...						
Müdigkeit	13 (8,7)	11 (8,0)	2 (16,7)	38 (12,7)	35 (12,6)	3 (13,6)
davon...						

Geschlecht												
weiblich	64	8 (12,5)	60	7 (11,7)	4	1 (25,0)	119	18 (15,1)	113	17 (15,0)	6	1 (16,7)
männlich	86	5 (5,8)	78	4 (5,1)	8	1 (12,5)	181	20 (11,0)	165	18 (10,9)	16	2 (12,5)
Alter												
<65	68	6 (8,8)	60	4 (6,7)	8	2 (25,0)	114	18 (15,8)	101	16 (15,8)	13	2 (15,4)
≥65	80	7 (8,8)	77	7 (9,1)	3	0	186	20 (10,8)	177	19 (10,7)	9	1 (11,1)
ECOG												
0	95	7 (7,4)	89	6 (6,7)	6	1 (16,7)	183	23 (12,6)	174	22 (12,6)	9	1 (11,1)
1	37	4 (10,8)	34	4 (11,8)	3	0	75	9 (12,0)	67	8 (11,9)	8	1 (12,5)
2	16	2 (12,5)	13	1 (7,7)	3	1 (33,3)	37	5 (13,5)	32	4 (12,5)	5	1 (20,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Müdigkeit	23 (19,3)		10 (16,1)		13 (22,8)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	8 (25,8)	19	4 (21,1)	12	4 (33,3)
männlich	88	15 (17,0)	43	6 (14,0)	45	9 (20,0)
Alter						
<65	66	13 (19,7)	35	5 (14,3)	31	8 (25,8)
≥65	53	10 (18,9)	27	5 (18,5)	26	5 (19,2)
ECOG						
0	69	15 (21,7)	39	7 (17,9)	30	8 (26,7)
1 oder 2	50	8 (16,0)	23	3 (13,0)	27	5 (18,5)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Müdigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

SHH3925g (Phase I)							
Datenschnitt: 03. November 2009							
		Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
		n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...							
Müdigkeit	3 (30,0)		0		3 (37,6)		
davon...							
Geschlecht							
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb	
männlich	7	2 (28,6)					
Alter							
<60	4	2 (50,0)					
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb	
65-69	1	0					
≥70	0	0					
ECOG							
0	6	2 (33,4)	nb	nb	nb	nb	
1	4	1 (25,0)					
Daten aus Dokument [89]							
nb=nicht berichtet							

4.3.2.3.3.6.4.16 Husten

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH 4476g (All-treated Population)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)				18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012) ^c								
	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)		laBCC (n=71)	smBCC (n=33)				
	n		n	n	n		n	n				
Anzahl (%) Patienten mit...												
Husten	16 (15,4)		8 (11,3)	8 (24,2)	20 (19,2)		11 (15,5)	9 (27,3)				
davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	5 (12,2)	32	3 (9,4)	9	2 (22,2)	41	7 (17,1)	32	5 (15,6)	9	2 (22,2)
männlich	63	11 (17,5)	39	5 (12,8)	24	6 (25,0)	63	13 (20,6)	39	6 (15,4)	24	7 (29,2)
Alter												
<65	57	12 (21,1)	38	7 (18,4)	19	5 (26,3)	57	16 (28,1)	38	10 (26,3)	19	6 (31,6)
≥65	47	4 (8,5)	33	1 (3,0)	14	3 (21,4)	47	4 (8,5)	33	1 (3,0)	14	3 (21,4)
ECOG^a												
0	64	12 (18,8)	51	8 (15,7)	13	4 (30,8)	64	16 (25,0)	51	11 (21,6)	13	5 (38,5)
1 oder 2	40	4 (10,0)	20	0	20	4 (20,0)	40	4 (10,0)	20	0	20	4 (20,0)
a: Daten aus [91] bzw. [94], b: Daten aus Studienbericht [9] (S.345), c: Daten aus Dokument [106] Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)								
Datenschnitt: 17. Mai 2012				Datenschnitt: 19. Oktober 2012				
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
	n		n	n	n		n	n
Anzahl (%) Patienten mit...								
Husten	1 (0,7)		1 (0,7)	0	5 (1,7)		4 (1,4)	1 (4,5)
davon...								

Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	3 (2,5)	113	3 (2,7)	6	0
männlich	86	0	78	0	8	0	181	2 (1,1)	165	1 (0,6)	16	1 (6,3)
Alter												
<65	68	0	60	0	8	0	114	1 (0,9)	101	1 (1,0)	13	0
≥65	80	1 (1,3)	77	1 (1,3)	3	0	186	4 (2,2)	177	3 (1,7)	9	1 (11,1)
ECOG												
0	95	0	89	0	6	0	183	2 (1,1)	174	2 (1,1)	9	0
1 oder 2	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	3	0	75	1 (1,3)	67	1 (1,5)	8	0
	16	0	13	0	3	0	37	2 (5,4)	32	1 (3,1)	5	1 (20,0)
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

US-EAP (SHH4811g)						
Datenschnitt: 23. April 2012						
	Gesamtpopulation (n=119)		laBCC (n=62)	smBCC (n=57)		
	n		n	n		
Anzahl (%) Patienten mit...						
Husten	5 (4,2)		3 (4,8)	2 ()		
davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	1 (3,2)	19	1 (5,3)	12	0
männlich	88	4 (4,5)	43	2 (4,7)	45	2 (4,4)
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	4 (7,5)	27	2 (7,4)	26	2 (7,7)
ECOG						
0	69	3 (4,3)	39	2 (5,1)	30	1 (3,3)
1 oder 2	50	2 (4,0)	23	1 (4,3)	27	1 (3,7)
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Husten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie 3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Husten	1 (10,0)		0		1 (12,6)	
davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	0				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6		nb	nb	nb	nb
1	4	1 (25,0)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.3.3.6.4.17 Neubildungen

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4476g (All-treated Population)

	SHH4476g (ERIVANCE)					
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)		
	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)
	n	n	n	n	n	n
Anzahl (%) Patienten Neubildungen*						
Plattenepithelkarzinom	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (1,0)	1 (1,4)	0	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)
Basosquamöses Karzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
malig. Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Melanozytennävus	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Hirnhautmetastasen	c	c	c	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
metastasiertes Plattenepithelkarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Ösophaguskarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Sarkom	1 (1,0)	1 (1,4)	0	1 (1,0)	1 (1,4)	0
Plattenepithelkarzinom, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 2 (4,9)	32 2 (6,3)	9 0	41 2 (4,9)	32 2 (6,3)	9 0
männlich	63 10 (15,9)	39 7 (17,9)	24 3 (12,5)	63 10 (15,9)	39 7 (17,9)	24 3 (12,5)
Alter						
<65	57 4 (7,0)	38 2 (5,3)	19 2 (10,5)	57 4 (7,0)	38 2 (5,3)	19 2 (10,5)
≥65	47 8 (17,0)	33 7 (21,2)	14 1 (7,1)	47 8 (17,0)	33 7 (21,2)	14 1 (7,1)
ECOG						
0	64 10 (15,6)	51 8 (15,7)	13 2 (15,4)	64 10 (15,6)	51 8 (15,7)	13 2 (15,4)

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

1 oder 2	40 2 (5,0)	20 1 (5,0)	20 1 (5,0)	40 2 (5,0)	20 1 (5,0)	20 1 (5,0)
Plattenepithelkarzinom der Haut, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 0	32 0	9 0	41 0	32 0	9 0
männlich	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0	63 3 (4,8)	39 2 (5,1)	24 1 (4,2)
Alter						
<65	57 0	38 0	19 0	57 1 (1,8)	38 0	19 1 (5,3)
≥65	47 1 (2,1)	33 1 (3,0)	14 0	47 2 (4,3)	33 2 (6,1)	14 0
ECOG						
0	64 1 (1,6)	51 1 (2,0)	13 0	64 3 (4,7)	51 2 (3,9)	13 1 (7,7)
1 oder 2	40 0	20 0	20 0	40 0	20 0	20 0
Basosquamöses Karzinom, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 0	32 0	9 0	41 0	32 0	9 0
männlich	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0
Alter						
<65	57 0	38 0	19 0	57 0	38 0	19 0
≥65	47 1 (2,1)	33 1 (3,0)	14 0	47 1 (2,1)	33 1 (3,0)	14 0
ECOG						
0	64 1 (1,6)	51 1 (2,0)	13 0	64 1 (1,6)	51 1 (2,0)	13 0
1 oder 2	40 0	20 0	20 0	40 0	20 0	20 0
malignes Melanom, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 0	32 0	9 0	41 0	32 0	9 0
männlich	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0
Alter						
<65	57 1 (1,8)	38 1 (2,6)	19 0	57 1 (1,8)	38 1 (2,6)	19 0
≥65	47 0	33 0	14 0	47 0	33 0	14 0
ECOG						
0	64 1 (1,6)	51 1 (2,0)	13 0	64 1 (1,6)	51 1 (2,0)	13 0
1 oder 2	40 0	20 0	20 0	40 0	20 0	20 0
Melanozytennävus, davon...						
Geschlecht^b						
weiblich	41 0	32 0	9 0	41 1 (2,4)	32 1 (3,1)	9 0
männlich	63 1 (1,6)	39 1 (2,6)	24 0	63 0	39 0	24 0
Alter						
<65	57 0	38 0	19 0	57 0	38 0	19 0
≥65	47 1 (2,1)	33 1 (3,0)	14 0	47 1 (2,1)	33 1 (3,0)	14 0
ECOG						
0	64 0	51 0	13 0	64 0	51 0	13 0
1 oder 2	40 1 (2,5)	20 1 (5,0)	20 0	40 1 (2,5)	20 1 (5,0)	20 0
Hirnhautmetastasen, davon...						
Geschlecht^b	c	c	c			

weiblich				41	0	32	0	9	0			
männlich				63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0			
Alter												
<65	c	c	c	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0			
≥65				47	0	33	0	14	0			
ECOG												
0	64	0	51	0	13	0	64	0	51	0	13	0
1 oder 2	40	1 (2,5)	20	1 (5,0)	20	0	40	1 (2,5)	20	1 (5,0)	20	0
metastasiertes malignes Melanom, davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	0	32	0	9	0	41	0	32	0	9	0
männlich	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0
Alter												
<65	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0
≥65	47	0	33	0	14	0	47	0	33	0	14	0
ECOG												
0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0
1 oder 2	40	0	20	0	20	0	40	0	20	0	20	0
metastasiertes Plattenepithelkarzinom, davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	0	32	0	9	0	41	0	32	0	9	0
männlich	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0
Alter												
<65	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0
≥65	47	0	33	0	14	0	47	0	33	0	14	0
ECOG												
0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0
1 oder 2	40	0	20	0	20	0	40	0	20	0	20	0
Ösophaguskarzinom, davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	0	32	0	9	0	41	0	32	0	9	0
männlich	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0
Alter												
<65	57	0	38	0	19	0	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0
≥65	47	1 (2,1)	33	1 (3,0)	14	0	47	0	33	0	14	0
ECOG												
0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0	64	1 (1,6)	51	1 (2,0)	13	0
1 oder 2	40	0	20	0	20	0	40	0	20	0	20	0
Sarkom, davon...												
Geschlecht^b												
weiblich	41	0	32	0	9	0	41	0	32	0	9	0
männlich	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0	63	1 (1,6)	39	1 (2,6)	24	0

Alter												
<65	57	0	38	0	19	0	57	1 (1,8)	38	1 (2,6)	19	0
≥65	47	1 (2,1)	33	1 (3,0)	14	0	47	0	33	0	14	0
ECOG												
0	64	0	51	0	13	0	64	0	51	0	13	0
1 oder 2	40	1 (2,5)	20	1 (5,0)	20	0	40	1 (2,5)	20	1 (5,0)	20	0
* gut- und bösartig, sowie nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)												
Daten aus Studienbericht [9] (S.345) bzw. [106] (S. 811) sowie [91] bzw. [94], c: Patient 20844 wurde ursprünglich als menigeal disorder kodiert												
Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% Nicht Hispanisch/Latino waren												

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE)					
	Datenschnitt: 17. Mai 2012			Datenschnitt: 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)
n	n	n	n	n	n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Plattenepithelkarzinom der Haut	3 (2,0)	3 (2,2)	0	4 (1,3)	4 (1,4)	0
Hautpapillom	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (8,3)	4 (1,3)	3 (1,1)	1 (4,5)
Plattenepithelkarzinom	2 (1,3)	2 (1,4)	0	3 (1,0)	3 (1,1)	0
Kolonkarzinom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
Hämangiom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
hepatische maligne Neubildung	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
Rektalkarzinom	1 (0,7)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	0
Plattenepithelkarzinom der Haut, davon...						
Geschlecht						
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0
männlich	86	2 (2,3)	78	2 (2,6)	8	0
Alter						

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

<65	68	0	60	0	8	0	114	0	101	0	13	0
≥65	80	3 (3,8)	77	3 (3,9)	3	0	186	4 (2,2)	177	4 (2,3)	9	0
ECOG												
0	95	1 (1,1)	89	1 (1,1)	6	0	183	1 (0,5)	174	1 (0,6)	9	0
1	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	3	0	75	2 (2,7)	67	2 (3,0)	8	0
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	1 (2,7)	32	1 (3,1)	5	0
Hautpapillom, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	3 (2,5)	113	3 (2,7)	6	0
männlich	86	1 (1,2)	78	0	8	1 (12,5)	181	1 (0,6)	165	0	16	1 (6,3)
Alter												
<65	68	2 (2,9)	60	1 (1,7)	8	1 (12,5)	114	2 (1,8)	101	1 (1,0)	13	1 (7,7)
≥65	80	0	77	0	3	0	186	2 (1,1)	177	2 (1,1)	9	0
ECOG												
0	95	2 (2,1)	89	1 (1,1)	6	1 (16,7)	183	3 (1,6)	174	2 (1,1)	9	1 (11,1)
1	37	0	34	0	3	0	75	0	67	0	8	0
2	16	0	13	0	3	0	37	1 (2,7)	32	1 (3,1)	5	0
Plattenepithelkarzinom, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	1 (0,8)	113	1 (0,9)	6	0
männlich	86	1 (1,2)	78	1 (1,3)	8	0	181	2 (1,1)	165	2 (1,2)	16	0
Alter												
<65	68	0	60	0	8	0	114	0	101	0	13	0
≥65	80	2 (2,5)	77	2 (2,6)	3	0	186	3 (1,6)	177	3 (1,7)	9	0
ECOG												
0	95	1 (1,1)	89	1 (1,1)	6	0	183	2 (1,1)	174	2 (1,1)	9	0
1	37	0	34	0	3	0	75	0	67	0	8	0
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	1 (2,7)	32	1 (3,1)	5	0
Kolonkarzinom, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	1 (0,8)	113	1 (0,9)	6	0
männlich	86	0	78	0	8	0	181	0	165	0	16	0
Alter												
<65	68	0	60	0	8	0	114	0	101	0	13	0
≥65	80	1 (1,3)	77	1 (1,3)	3	0	186	1 (0,5)	177	1 (0,6)	9	0
ECOG												
0	95	0	89	0	6	0	183	0	174	0	9	0
1	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	3	0	75	1 (1,3)	67	1 (1,5)	8	0
2	16	0	13	0	3	0	37	0	32	0	5	0
Hämangiom, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	0	60	0	4	0	119	0	113	0	6	0

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

männlich	86	1 (1,2)	78	1 (1,3)	8	0	181	1 (0,6)	165	1 (0,6)	16	0
Alter												
<65	68	1 (1,5)	60	1 (1,7)	8	0	114	1 (0,9)	101	1 (1,0)	13	0
≥65	80	0	77	0	3	0	186	0	177	0	9	0
ECOG												
0	95	0	89	0	6	0	183	0	174	0	9	0
1	37	1 (2,7)	34	1 (2,9)	3	0	75	1 (1,3)	67	1 (1,5)	8	0
2	16	0	13	0	3	0	37	0	32	0	5	0
hepatische maligne Neubildung, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	1 (0,8)	113	1 (0,9)	6	0
männlich	86	0	78	0	8	0	181	0	165	0	16	0
Alter												
<65	68	0	60	0	8	0	114	0	101	0	13	0
≥65	80	1 (1,3)	77	1 (1,3)	3	0	186	1 (0,5)	177	1 (0,6)	9	0
ECOG												
0	95	1 (1,1)	89	1 (1,1)	6	0	183	1 (0,5)	174	1 (0,6)	9	0
1	37	0	34	0	3	0	75	0	67	0	8	0
2	16	0	13	0	3	0	37	0	32	0	5	0
Rektalkarzinom, davon...												
Geschlecht												
weiblich	64	1 (1,6)	60	1 (1,7)	4	0	119	1 (0,8)	113	1 (0,9)	6	0
männlich	86	0	78	0	8	0	181	0	165	0	16	0
Alter												
<65	68	0	60	0	8	0	114	0	101	0	13	0
≥65	80	1 (1,3)	77	1 (1,3)	3	0	186	1 (0,5)	177	1 (0,6)	9	0
ECOG												
0	95	0	89	0	6	0	183	0	174	0	9	0
1	37	0	34	0	3	0	75	0	67	0	8	0
2	16	1 (6,3)	13	1 (7,7)	3	0	37	1 (2,7)	32	1 (3,1)	5	0
Daten aus [96] bzw. [100]												

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheits- Population)

	US-EAP (SHH4811g)		
	Datenschnitt: 23. April 2012		
	Gesamtpopulation (n=119)	laBCC (n=62)	smBCC (n=57)

	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit Neubildungen						
B-Zell-Lymphom	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
Knochenneubildung	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
malignes Melanom	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
Mesotheliom	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
Neubildung ^b	2 (1,7)		2 (3,2)		0	
Hautpapillom	2 (1,7)		2 (3,2)		0	
Plattenepithelkarzinom	6 (5,0)		6 (9,7)		0	
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
Tumorschmerz	1 (0,8)		1 (1,6)		0	
B-Zell-Lymphom , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	0	39	0	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	1 (4,3)	27	0
Knochenneubildung , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	1 (1,4)	39	1 (2,6)	30	0
1 oder 2	50	0	23	0	27	0
malignes Melanom , davon...						
Geschlecht						

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

weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	0	39	0	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	1 (4,3)	27	0
Mesotheliom , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	0	39	0	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	1 (4,3)	27	0
Neubildung , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	1 (1,4)	39	1 (2,6)	30	0
1 oder 2	50	0	23	0	27	0
Hautpapillom , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	2 (2,3)	43	2 (4,7)	45	0
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	1 (1,4)	39	1 (2,6)	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	1 (4,3)	27	0
Plattenepithelkarzinom , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	2 (6,5)	19	2 (10,5)	12	0
männlich	88	4 (4,5)	43	4 (9,3)	45	0

Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	5 (9,4)	27	5 (18,5)	26	0
ECOG						
0	69	3 (4,3)	39	3 (7,7)	30	0
1 oder 2	50	3 (6,0)	23	3 (13,0)	27	0
Platteneithelkarzinom der Haut , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	0	19	0	12	0
männlich	88	1 (1,1)	43	1 (2,3)	45	0
Alter						
<65	66	0	35	0	31	0
≥65	53	1 (1,9)	27	1 (3,7)	26	0
ECOG						
0	69	0	39	0	30	0
1 oder 2	50	1 (2,0)	23	1 (4,3)	27	0
Tumorschmerz , davon...						
Geschlecht						
weiblich	31	1 (3,2)	19	1 (5,3)	12	0
männlich	88	0	43	0	45	0
Alter						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	0	27	0	26	0
ECOG						
0	69	1 (1,4)	39	1 (2,6)	30	0
1 oder 2	50	0	23	0	27	0
Daten aus Dokument [115]						

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Neubildungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH3925g (Sicherheits- Population)

	SHH3925g (Phase I)					
	Datenschnitt: 03. November 2009					
	Gesamtpopulation (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n		n		n	
Anzahl (%) Patienten mit...						
Adenokarzinom Pankreas	1 (10,0)		0		1 (12,6)	
Seborrhoic Keratosis	1 (10,0)		0		1 (12,6)	
Skin Neoplasm Bleeding	1 (10,0)		0		1 (12,6)	
Adenocarcinoma Pancreas, davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	0	nb	nb	nb	nb
männlich	7	1 (14,2)				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	0	nb	nb	nb	nb
65-69	1	1 (100)				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	1 (16,6)	nb	nb	nb	nb
1	4	0				
Seborrhoic Keratosis, davon...						
Geschlecht						
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	0				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	0	nb	nb	nb	nb
1	4	1 (25,0)				
Skin Neoplasm Bleeding , davon...						

Geschlecht						
weiblich	3	1 (33,4)	nb	nb	nb	nb
männlich	7	0				
Alter						
<60	4	0				
61-64	5	1 (20,0)	nb	nb	nb	nb
65-69	1	0				
≥70	0	0				
ECOG						
0	6	0	nb	nb	nb	nb
1	4	1 (25,0)				
Daten aus Dokument [89]						
nb=nicht berichtet						

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte für die Indikationen laBCC und smBCC basiert auf dem final-konfirmatorischen Datenschnitt der ERIVANCE-Studie (SHH4476g) vom 26.11.2010 mit 104 Patienten (73 laBCC, 33 smBCC).

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse basiert auf den Studien ERIVANCE (SHH4476g), STEVIE (MO25616), dem US-EAP (SHH4811g) und der Phase I (SHH3925g).

Detaillierte Informationen zur genauen Vorgehensweise finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.4.

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

laBCC:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population sechs Todesfälle (9,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 91,6% (95%-KI: [83,54;99,67]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population sieben Todesfälle (21,2%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 75,5% (95%-KI: [57,34;93,62]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

IRF-bewertetes objektives Ansprechen (ORR)

laBCC:

Die IRF-bewertete objektive Ansprechrate bei Patienten mit laBCC betrug in der ERIVANCE-Studie 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]). Von den 27 Patienten mit einem objektiven

Ansprechen haben 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

Da im historischen Vergleich die Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrates von 0 anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 42,9%.

smBCC:

Bei der Beurteilung der Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie konnte eine IRF-bewertete objektive Ansprechrates von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

Da im historischen Vergleich die Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrates von 0 anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 30,3%.

IRF bewertetes Progressionsfreies Überleben (PFS)

laBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit laBCC eine mediane Dauer des PFS von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,39;11,93]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit smBCC ebenfalls eine mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;nicht erreicht]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

laBCC:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich für die Patienten mit laBCC kein Trend zur Verbesserung der Lebensqualität.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

smBCC:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich jedoch ein Trend zu einer verbesserten Lebensqualität bei Patienten mit smBCC.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (68,3%; laBCC 70,4 %; smBCC 63,6%), Alopezie (63,5%; laBCC 66,2%; smBCC 57,6%), Dysgeusie (51,0%; laBCC 45,1%; smBCC 63,6%), Gewichtsverlust (46,2%; laBCC 49,3%; smBCC 39,4%), Fatigue (Müdigkeit) (35,6%; laBCC 32,4%; smBCC 42,4%), Nausea (Übelkeit) (28,8%; laBCC 32,4%, smBCC 21,2%), Verminderter Appetit (23,1%; laBCC 22,5%, smBCC 24,2%), Diarrhoe (Durchfall) (22,1% laBCC 22,5%, smBCC 21,2%).

Die Ergebnisse des Risikoprofils der anderen Studien, MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) sind vergleichbar.

Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegibtherapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Das Risikoprofil von laBCC und smBCC-Patienten ist vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie, der MO25616 (STEVIE)-Studie und der SHH4811g (US-EAP) wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschten Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind in keiner der Studien aufgetreten (laBCC und smBCC).

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden zusätzlich Plattenepithelkarzinome und Amenorrhoe als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert.

laBCC: Es wurden n=7 Patienten mit Plattenepithelkarzinom und n=4 Patientinnen mit Amenorrhoe dokumentiert.

smBCC: Es wurde kein Patient mit Plattenepithelkarzinom und keine Patientin mit Amenorrhoe dokumentiert.

Differenziert nach laBCC und smBCC traten folgende unerwünschten Ereignisse auf:

laBCC:

Alle laBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der STEVIE waren es 94,9% und im US EAP 98,4% und in der SHH3925g (Phase I)-Studie 100% der Patienten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (70,4%) Alopezie (66,2%), Gewichtsverlust (49,3%), Dysgeusie (45,1%), Fatigue (Müdigkeit) (32,4%), Nausea (Übelkeit) (32,4%), Verminderter Appetit (22,5%) und Diarrhoe (Durchfall) (22,5%).

26,8% der laBCC Patienten in der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 39,4% der laBCC Patienten. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei n=20 (14,5%) bei den laBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (14,5%) der laBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte kein Patient der laBCC-Kohorte ein SUE.

In der ERIVANCE brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=21 (20,2%) der Patienten mit laBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brachen 18 (13,0%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 5 (8,1%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach kein Patient der laBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 56,3%. In der MO25616 (STEVIE) zeigten 50 (36,2%) der laBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den laBCC-Patienten n=18 (29,0%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte kein Patient ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für laBCC nicht durchführbar.

smBCC:

Alle smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der STEVIE waren es 100% und im US EAP 96,5% der Patienten. In der SHH3925g (Phase I)-Studie waren es 100%.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen und Dysgeusie mit je (63,6%), gefolgt von Alopezie (57,6%), Fatigue (Müdigkeit) (42,4%), Gewichtsverlust (39,4%), Verminderter Appetit (24,2%), Nausea (Übelkeit) (21,2%) und Diarrhoe (Durchfall) (21,2%).

21,2 % der smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 24,2% der smBCC Patienten. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei $n=2$ (16,7%) der smBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten $n=9$ (15,8%) der smBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte ein SUE.

In der Studie SHH4476g ERIVANCE brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UEs ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen $n=5$ (15,2 %) der Patienten mit smBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brach kein smBCC Patient (0%) die Studie wegen eines UE ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 2 (3,5%) der smBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der ERIVANCE am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei $n=11$ (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 42,4% in der Gruppe der Patienten mit smBCC. In der MO25616 (STEVIE) wurden bei sechs (50%) der smBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert, wobei alle dieser unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 waren. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den smBCC Patienten $n=17$ (29,8%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigten 3 Patienten (37,6%) ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für smBCC nicht durchführbar.

Subgruppen-Analysen

Die Behandlungseffekte von Vismodegib konnten über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Die Ergebnisse von Vismodegib zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden für beide Indikationen laBCC und smBCC aus den Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I entnommen. Zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde lediglich die ERIVANCE-Studie herangezogen (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.1-Kapitel 4.3.2.3.3.4). Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden alle vier Studien (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I) herangezogen (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.5).

Bei den Vismodegib-Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs. 6) [19] um den Evidenzgrad IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Zur Einstufung einer Studie als ‚nicht vergleichende Studie‘ gelten folgende Kriterien:

- Konsekutiver Patienteneinschluss
- A priori definiertes Studienziel
- Adäquates statistisches Design
- IRF-Bewertung von Endpunkten
- Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Da es sich bei den Studien zu Vismodegib um einarmige Studien handelt, wurden Informationen zur Wirkung von BSC auf die im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte in zwei systematischen Literaturrecherchen für beide Indikationen laBCC und smBCC getrennt gesucht und für beide Indikationen getrennt dargestellt. Die Suche wurde hinsichtlich des zu suchenden Studientyps solange nicht eingeschränkt, bis Quellen der besten verfügbaren Evidenzstufe gefunden wurden. In beiden Indikationen handelt es sich dabei überwiegend um Einzelfallberichte. Einzelfallberichte sind gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs. 6) [19] der Evidenzstufe V zuzuordnen.

Für den historischen Vergleich von Vismodegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde die Evidenz zu BSC für laBCC und smBCC adäquat aufbereitet. Durch den historischen Vergleich von BSC mit der als ‚nicht vergleichende Studie‘ eingestuften Studie

ERIVANCE verändert sich der Evidenzgrad im Dossier. Die historischen Vergleiche für laBCC und smBCC im vorliegenden Dossier ergeben gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs. 6) [19] einen Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).

Studienqualität

Bei den in das Dossier eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige Studien. Aufgrund mehrerer grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung dieser Studien nicht ausgeschlossen werden.

Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es trotz potentiell hohen Verzerrungspotentials dennoch verschiedene Kriterien, die die Qualität einer Studie beeinflussen. Die eingeschlossenen Studien wurden daher anhand nachfolgender Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien bewertet (Tabelle 4-41):

- Konsekutiver Patienteneinschluss
- A priori definiertes Studienziel
- Adäquates statistisches Design
- IRF-Bewertung von Endpunkten
- Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Betrachtet man die Studien mittels dieser Prüfkriterien, so wird deutlich, dass es sich bei der ERIVANCE-Studie um eine einarmige Studie von hoher Qualität handelt.

Zusätzlich zu den Einzelstudien ergibt sich durch den im Dossier durchgeführten historischen Vergleich von Vismodegib versus BSC ein Konstrukt, das einer retrospektiv vergleichenden Studie entspricht. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der in den historischen Vergleich einfließenden Studie (ERIVANCE), kann auch eine hohe Verzerrung des historischen Vergleichs nicht ausgeschlossen werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte

In der ERIVANCE-Studie wurden die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, IRF-bewertetes ORR, IRF-bewertetes PFS sowie Lebensqualität untersucht. Der patientenrelevante Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in den Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I untersucht und im Dossier dargestellt.

Gesamtüberleben

Time-to-event- Endpunkte wie Gesamtüberleben sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bei vielen Krebsarten zu variabel

[21], so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

IRF-bewertete Objektive Ansprechrate

Sofern es bei Tumorerkrankungen bisher keine verfügbaren Therapien gibt und der erhebliche Tumorrückgang der Prüfmedikation zugeordnet werden kann, hat auch die FDA [21] ORR als geeigneten Endpunkt empfohlen. Die ORR ist gemäß FDA definiert als die Summe der Patienten mit partieller und komplette Remission. Daher kann in dieser Situation ORR als Maß für die Antitumoraktivität der Therapie auch in einer einarmigen Studie evaluiert werden [116]. Es ist wichtig, dass standardisierte und prädefinierte Kriterien für die Response-Definition verwandt werden. Zudem sollten IRF für die Bewertung der Kriterien eingesetzt werden, um Verzerrungsmöglichkeiten zu minimieren. Dies ist bei der IRF-bewerteten Objektiven Ansprechrate der ERIVANCE-Studie der Fall.

IRF-bewertetes Progressionsfreies Überleben

Time-to-event- Endpunkte sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in der Onkologie zu variabel [21], so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualitäts-Daten sind in einarmigen Studien nicht belastbar interpretierbar.

Unerwünschte Ereignisse

Sicherheitsendpunkte in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Mit der Auswertung mittels Raten ist zudem eine weniger verzerrungsanfällige Analyse in einem einarmigen Studiendesign gewählt (anders als z. B. Time to event).

ORR und unerwünschte Ereignisse sind in der vorliegenden Situation belastbare, patientenrelevante Endpunkte, die zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen werden können.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gelten systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) generell als „Goldstandard“. In besonderen Situationen, in denen es nicht möglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, können zur Bewertung des Zusatznutzens mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe herangezogen

werden (VerfO des G-BA 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs. 3) [19].

Die Prävalenz der seltenen Erkrankung laBCC sowie der sehr seltenen Erkrankung smBCC ist mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar [2]. Dadurch ist die Generierung von Evidenz stark erschwert und Denkmodelle zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung aus Orphan-Indikationen müssen in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit mit diesen kleinen Populationen umzugehen, wurde in der Studie ERIVANCE gewählt. Es handelt sich dabei um eine einarmige Studie. Durch den im Dossier durchgeführten historischen Vergleich von Vismodegib versus BSC ergibt sich ein Evidenzgrad der einer retrospektiv vergleichende Studie entspricht (s. auch ICH E10 [38]). Damit ein solcher historischer Vergleich als überzeugend gelten kann, müssen verschiedene Randbedingungen erfüllt sein [38] (ICH E10), da verzerrungsminimierende Aspekte wie Randomisierung und Verblindung in diesem Fall nicht möglich sind.

- (i) Objektive Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden kann
- (ii) Sehr großer Behandlungseffekt (und damit kleiner p-Wert für den – Vergleich der aktiven Behandlung mit der historischen Kontrolle)
- (iii) Mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Baseline-Charakteristika sind berücksichtigt
- (iv) Wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien vorhanden

Die genannten Kriterien für einen überzeugenden Einsatz von externen historischen Kontrollen sind sowohl für die Indikation laBCC, als auch für die Indikation smBCC erfüllt.

Vor dem Hintergrund der Seltenheit der beiden Indikationen und der sehr schlechten Evidenzlage stellen die verfügbaren Studien für den Wirkstoff Vismodegib eine valide Evidenz dar. Nach Ansicht von Roche ist bei einer Wertung der Evidenzhierarchie die Epidemiologie des Krankheitsbildes und der Stand der klinischen Forschung in diesem Krankheitsbild zu berücksichtigen. Ein ‚Evidenz - Hinweis‘ bei einem häufigen, gut erforschten Erkrankungsbild erfordert eine stärkere Datenbasis als ein ‚Evidenz – Hinweis‘ in Indikationen wie laBCC oder smBCC.

Aus Sicht von Roche hat Simon Day hierzu wissenschaftlich Stellung bezogen: ‘Any new study should usefully add to the existing evidence base. If there is a lot of evidence already, new studies need to be bigger or better than those that already exist. If very little evidence exists, then even small studies will add useful information...’ [117].

Djulbegovic formuliert sehr ähnlich: ‘When an RCT is not feasible, attention is given to determining all the available prior data. Evaluation of the new data and the historic base requires attention to biases, but can allow estimation of a "true" study result’ [118].

Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren somit die Beanspruchung eines **Hinweises** für einen Zusatznutzen für Vismodegib in den Indikationen lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.

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. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib in den Indikationen laBCC und smBCC beruht auf einem in dem vorliegenden Dossier durchgeführten historischen Vergleich.

Zur Bewertung der hierfür herangezogenen Wirksamkeitsendpunkte für Vismodegib wurde die ERIVANCE-Studie herangezogen. Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden alle vier Studien (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I) herangezogen. Für die Wirksamkeit von BSC wurde eine systematische Literaturrecherche getrennt nach den Indikationen laBCC und mBCC durchgeführt.

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)**laBCC:**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population sechs Todesfälle (9,5%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 91,6% (95%-KI: [83,54;99,67]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren bei Patienten mit smBCC in der Efficacy-Population sieben Todesfälle (21,2%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit smBCC bei 75,5% (95%-KI: [57,34;93,62]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

IRF-bewertetes objektives Ansprechen (ORR)**laBCC:**

Die IRF-bewertete objektive Ansprechrates bei Patienten mit laBCC betrug in der ERIVANCE-Studie 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]). Von den 27 Patienten mit einem objektiven Ansprechen haben 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht.

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrates anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 42,9%.

In der seltenen Indikation laBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertete ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Annahme keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte

Verbesserung des therapie relevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Das Ausmaß des Effektes von IRF-bewertetem ORR wird daher als beträchtlich eingestuft.

Diese Einstufung erfolgt insbesondere vor dem Hintergrund der Ansprechraten anderer Wirkstoffe in onkologischen Indikationen (die meisten der Produkte in fortgeschrittenen Tumorstadien) (Tabelle 4-194). In der Tabelle werden alle onkologischen Produkte aufgeführt, die (Stand 17.04.2013) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bereits vom IQWiG bewertet wurden.

Betrachtet man die objektiven Ansprechraten in der Tabelle, wird deutlich, dass die IRF-bewerteten objektiven Ansprechraten tendenziell niedriger ausfallen als die Prüfarzt-bewerteten objektiven Ansprechraten. Die IRF-bewertete objektive Ansprechraten von 42,9% liegt deutlich über dem Median der IRF-bewerteten objektiven Ansprechraten der in der Tabelle aufgeführten onkologischen Wirkstoffe.

Tabelle 4-194: Ansprechraten zugelassener Wirkstoffe bei onkologischen Präparaten, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet wurden (Präparate, für die Stand 17.04.2013 mindestens eine IQWiG Bewertung veröffentlicht war)

Wirkstoff ¹	Indikation	Primärer Studienendpunkt ²	ORR ²
Endpunkt ORR IRF-bewertet			
Axitinib Quelle: [119]	Nierenzellkarzinom (fortgeschrittenes)	PFS	19,4% ⁴
Brentuximab Quelle: [120]	Hodgkin-Lymphom (rezidiertes oder refraktäres CD30+)	ORR	75% ⁴
Decitabin Quelle: [121]	akute myeloische Leukämie	OS	CR:15,7% ⁴
Eribulin Quelle: [122]	Brustkrebs (lokal fortgeschritten oder metastasiert)	OS	12,20% ⁴
Ipilimumab Quellen: [123], [124]	Melanom (fortgeschrittenes: nicht resezierbares oder metastasiertes)	OS	28,5% ⁷
Pixantron Quelle: [125]	Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom (mehrfach rezidiertes oder therapierefraktäres aggressives)	ORR/CR/CRu	40% ⁴
Endpunkt ORR Prüfarzt-bewertet			
Abirateron Quelle: [126]	Prostatakarzinom (metastasiertes kastrationsresistentes)	OS/rPFS	36% ³
Cabazitaxel Quelle: [127]	Prostatakarzinom (hormonrefraktäres metastasiertes)	OS	14,4%
Crizotinib Quelle: [128]	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinoms (fortgeschrittenes)	ORR	60% (Studie A, A8081001) 53% (Studie B,

			A8081005)
Ingenolmebutat (topische Behandlung) Quelle: [129]	Aktinische Keratose (nicht- hyperkeratotisch, nicht-hypertroph)	Clearance (vollständige oder partielle)	Mediane Reduktion 83% ⁵ bzw. 75% ⁶
Vandetanib Quelle: [130]	medulläres Schilddrüsenkarzinom (nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert)	PFS	45%
Vemurafenib Quelle: [131]	Melanom (nicht resezierbares oder metastasiertes)	OS/PFS	48,4%
Ruxolitinib Quelle: [132]	Myelofibrose	Milzvolumen	nicht berichtet
Tegafur, Gimeracil, Oteracil Quelle: [133]	Magenkrebs (fortgeschrittener)	OS	nicht berichtet

¹ Alle angeführten Wirkstoffe unterliegen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA

² die Informationen wurden primär den jeweiligen Fachinformationen entnommen, sekundär wurde auf andere Quellen zurückgegriffen (siehe ⁷)

³ Chemotherapie-naive Patienten, Studie 302

⁴ Endpunkt ORR IRF-bewertet

⁵ Gesicht und Kopfhaut

⁶ Stamm und Extremitäten

⁷ Angaben aus Publikation (NEJM), nicht in Fachinformation enthalten

CR: complete response; CRu: unconfirmed complete response, ORR: objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; rPFS: radiographisch progressionsfreies Überleben

Für einen erheblichen Zusatznutzen ist zusätzlich die definitorische Notwendigkeit einer nachhaltigen Wirkung erforderlich. Hierzu besteht, bedingt durch das Studiendesign, Unsicherheit was die quantifizierbare dauerhafte Wirkung betrifft.

Unter Berücksichtigung beider Aspekte (unmittelbare Wirkung und Dauer des Effektes) wird der Effekt von Vismodegib auf ORR bei laBCC als beträchtlich betrachtet.

smBCC:

Bei der Beurteilung der Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie konnte eine IRF-bewertete objektive Ansprechrare von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrare anzunehmen ist, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 30,3%.

Die Bewertung des Ausmaßes des Effektes von ORR/IRF wird als beträchtlich eingestuft. Diese Einstufung erfolgt insbesondere vor dem Hintergrund der Ansprechraten anderer Wirkstoffe in onkologischen Indikationen (Tabelle 4-194). Die objektive Ansprechrare von 30,3% liegt auch deutlich über dem Großteil der Ansprechraten der in der Tabelle aufgeführten Wirkstoffe.

Damit wird der Effekt von Vismodegib auf ORR bei smBCC als beträchtlich betrachtet.

IRF bewertetes Progressionsfreies Überleben (PFS)

laBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit laBCC eine mediane Dauer des PFS von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,39;11,93]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des IRF-bewerteten PFS kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Die unabhängige Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der ERIVANCE-Studie durch das IRF ergab für Patienten mit smBCC ebenfalls eine mediane Dauer von 9,5 Monaten (95%-KI: [7,36;nicht erreicht]).

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des IRF-bewerteten PFS kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

laBCC:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich für die Patienten mit laBCC kein Trend zur Verbesserung der Lebensqualität.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

smBCC:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels SF-36 liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ERIVANCE-Studie vor; es zeigt sich jedoch ein Trend zu einer verbesserten Lebensqualität bei Patienten mit smBCC.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 kann aufgrund des nicht durchführbaren historischen Vergleichs nicht quantifiziert werden.

Unerwünschte Ereignisse, Sicherheitsprofil von Vismodegib bei der Behandlung von laBCC und smBCC-Patienten:

Bisher wurden insgesamt mehr als 2253 Patienten mit Vismodegib behandelt „Total Combined Patient Exposures“ (Stand 5. November 2012; DSUR 1047794). Neben der Indikation laBCC und smBCC wird Vismodegib in klinischen Studien auf seine Wirksamkeit bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms, des kleinzelligen Lungenkarzinoms, des fortgeschrittenen Magenkarzinoms, des Pankreaskarzinoms, des Medulloblastoms und des Chondrosarkoms untersucht.

In der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden 104 Patienten behandelt. Die für die Zulassung relevante „pooled-Safety-Population“ betrug für Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC 138 Patienten und die „expanded pooled Safety-Population“ betrug 190 Patienten (RMP 7.2). Das Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Vismodegib der „Total Combined Patient Exposures“, der pooled- und der expanded pooled Safety-Population war mit dem Sicherheitsprofil von Vismodegib in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) vergleichbar (RMP 7.2 [105]). Auch die Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil.

Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegibtherapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Die beiden Indikationsbereiche laBCC und smBCC zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil.

Folgende unerwünschte Ereignisse traten bei den laBCC und smBCC-Patienten auf:

laBCC:

Alle laBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren es 94,9%, im US EAP 98,4% der Patienten und in der SHH3925g (Phase I) Studie waren es 100%.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (70,4%) Alopezie (66,2%), Gewichtsverlust (49,3%), Dysgeusie (45,1%), Fatigue (Müdigkeit) (32,4%), Nausea (Übelkeit) (32,4%), Verminderter Appetit (22,5%) und Diarrhoe (Durchfall) (22,5%).

26,8 % der laBCC Patienten in der Studie SHH4476g ERIVANCE hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 39,4% der laBCC Patienten. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei n=20 (14,5%) bei den laBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (14,5%) der laBCC-Patienten ein SUE. In der Studie SHH3925g (Phase I) zeigte kein Patient ein SUE.

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=21 (20,2%) der Patienten mit laBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brachen 18 (13,0%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 5 (8,1%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach kein Patient der laBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 56,3%. In der MO25616 (STEVIE) zeigten 50 (36,2%) der laBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den laBCC-Patienten n=18 (29,0%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte kein Patient ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für laBCC nicht durchführbar.

smBCC:

Alle smBCC Patienten in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) zeigten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. In der Studie SHH4811g (US EAP) waren es 96,5% der Patienten. In der SHH3925g (Phase I)-Studie waren es 100%.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen und Dysgeusie mit je (63,6%), gefolgt von Alopezie (57,6%), Fatigue (Müdigkeit) (42,4%),

Gewichtsverlust (39,4%), Verminderter Appetit (24,2%), Nausea (Übelkeit) (21,2%) und Diarrhoe (Durchfall) (21,2%).

21,2% der smBCC-Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 24,2%. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei n=2 (16,7%) der smBCC-Patienten ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten n=9 (15,8%) der smBCC-Patienten ein SUE. In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte ein SUE.

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UEs ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=5 (15,2%) der Patienten mit smBCC die Vismodegibtherapie wegen eines UEs ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) brach kein smBCC Patient die Studie wegen eines UEs ab. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen 2 (3,5%) der smBCC Patienten die Studie wegen eines UEs ab. In der SHH3925g (Phase I)-Studie brach ein Patient (12,6%) der smBCC-Kohorte die Studie ab.

Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=11 (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 42,4% in der Gruppe der Patienten mit smBCC. In der MO25616 (STEVIE) wurden bei sechs (50%) der smBCC-Patienten ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert, wobei alle dieser unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 waren. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei den smBCC Patienten n=17 (29,8%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigten 3 Patienten (37,6%) ein CTCAE-Grad ≥ 3 .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für smBCC nicht durchführbar.

Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie, der MO25616 (STEVIE)-Studie und der SHH4811g (US-EAP) wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschten Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind in keiner der Studien aufgetreten (laBCC und smBCC).

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden zusätzlich Plattenepithelkarzinome und Amenorrhoe als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert. Es wurden sieben Patienten mit Plattenepithelkarzinom und vier Patientinnen mit Amenorrhoe in der laBCC-Kohorte dokumentiert. In der smBCC-Kohorte traten keine unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf.

Gesamtfazit/Interpretation Risikoprofil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC:

Die bislang vorliegenden Sicherheits-Daten zeigen, dass Vismodegib ein sehr gut charakterisiertes und sehr gut kontrollierbares Sicherheitsprofil in der Indikation laBCC und smBCC hat. Patienten vertrugen in der Regel Vismodegib mit einer empfohlenen kontinuierlichen Dosis von 150 mg p.o. sehr gut [134, 135]. Dies zeigt sich z.B. auch in der für eine onkologische Therapie sehr hohen medianen Dosisintensität von 95,4 % ($\pm 8,1$) gesamt; von 94,8% ($\pm 8,8$) laBCC; und 96,9% ($\pm 6,1$) smBCC in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie ([9] Seite 105). Und von 95,7% ($\pm 8,3$) gesamt; von 94,9% ($\pm 9,6$) laBCC; und 96,6% ($\pm 6,6$) smBCC in der SHH4811g (US-EAP)-Studie ([87] Seite 108).

Die Sicherheitssignale, die bei Patienten in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g ERIVANCE beobachtet wurden, waren für laBCC und smBCC größtenteils auf unerwünschte Ereignisse (UE) vom CTCAE-Grad 1 und 2 beschränkt. Es traten in beiden Indikationen keine unerwarteten oder schwer zu diagnostizierenden unerwünschten Ereignisse auf. Alle UEs ließen sich durch den behandelnden Arzt oder den Patienten leicht erkennen und bildeten sich in der Regel nach Absetzen der Vismodegib-Therapie spontan und vollständig zurück.

UEs CTCAE-Grad 3 und 4 gingen bis auf wenige Ausnahmen in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g ERIVANCE nach Abbruch der Therapie zurück, sprachen auf Begleitmedikamente an oder bildeten sich ohne weitere Behandlung im Laufe der Therapie zurück. Bei einem Patienten wurde eine fortbestehende Gewichtsabnahme nach Therapieunterbrechung beobachtet, bei einem Patienten löste sich das unerwünschte Ereignis Fatigue (Müdigkeit) trotz Dosisunterbrechung nicht auf und bei einem dritten war die Dysgeusie (Geschmacksstörung) nicht vollständig reversibel.

Insgesamt betrachtet war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowohl aus Qualitäts- als auch aus Quantitätsgesichtspunkten in allen Studien vergleichbar und für eine onkologische Studien sehr niedrig. Dies galt für laBCC und smBCC. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich die UEs nach Abschluss der Therapie wieder zurück. Alle UEs CTCAE-Grad 3 und 4 waren in der Regel durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UEs bei laBCC und smBCC-Patienten auf.

Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegibtherapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Die Reversibilität der durch eine Vismodegibtherapie hervorgerufenen unerwünschten Ereignisse wird durch eine Studie von Tang unterstützt [136]. In dieser Studie wird über ihre Erfahrungen mit Vismodegib bei der Behandlung von 42 Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom, auch Basalzellnävus-Syndrom berichtet. Bei Unterbrechung der Therapie bildeten sich innerhalb eines Monats Geschmacksstörungen zurück und Muskelkrämpfe sistierten. Das Kopf und Körperhaarwachstum normalisierte sich innerhalb von 3 Monaten. Darüber hinaus zeigt die bislang vorliegende klinische und präklinische Erfahrung mit Vismodegib, dass das Hh-Signal nicht kritisch ist für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen. Dies zeigt sich durch die Erholung des Haarwachstums [107] und des Geschmacksinns nach Behandlungsunterbrechung oder das Absetzen der Therapie.

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in allen Vismodegib-Studien im Vergleich zu anderen onkologischen Therapien sehr niedrig. Ein direkter klinischer Zusammenhang des SUEs mit der Vismodegibtherapie konnte nur in Einzelfällen hergestellt werden. Wie in dem Fall von Muskelspasmen bei einem laBCC Patienten in der SHH4811g (US-EAP) Studie, bildeten sich nach Unterbrechung der Vismodegib-Gabe diese Therapie-assoziierten Nebenwirkungen wieder zurück.

Insgesamt zeigen die für eine onkologische Therapie niedrigen Therapieabbruchraten sowohl in der zulassungsrelevanten SHH4476g ERIVANCE, als auch in den anderen betrachteten Studien, dass die Vismodegib-Therapie von der Mehrzahl der Patienten sehr gut vertragen wurde.

In der medizinisch-wissenschaftliche Gesamtbetrachtung stellen Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Hedgehog Signalweg stehen (Dysgeusie, Alopezie und Muskelspasmen), sicherlich für den Patienten unangenehme Nebenwirkungen der Therapie dar. Für die Therapie des laBCC und smBCC hatten diese klinisch sehr gut zu diagnostizierenden Nebenwirkungen für die Durchführung der Therapie keine Bedeutung. In der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) war bei einem Patienten eine Dysgeusie nicht vollständig reversibel. In der individuellen Nutzen-Risiko-Entscheidung jedes einzelnen Patienten wurden diese meist CTCAE-Grad 1 und 2 Nebenwirkungen von der Vielzahl der Patienten toleriert.

CTCAE-Grad 1 oder 2 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten bei der Vismodegib-Therapie sehr häufig auf. CTCAE-Grad 3 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten jedoch sehr selten auf. Bei Einzelfällen wurden CTCAE-Grad 3 Übelkeit und Durchfall beobachtet. CTCAE-Grad 4 oder 5 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten nie auf [109]. Generell stellen gastrointestinale Nebenwirkungen im Rahmen einer Arzneimitteltherapie für den Patienten unangenehme Begleiterscheinungen dar. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten führten gastrointestinale Nebenwirkungen besonders auch in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht dazu, dass die Studie abgebrochen oder unterbrochen wurde. Bedingt durch mit der Vismodegib-Therapie im Zusammenhang stehenden Dysgeusie (Geschmacksstörungen) und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen kam es zu den Folgeereignissen Inappetenz (Verminderter Appetit), Gewichtsverlust und Fatigue (Müdigkeit). Diese UEs waren in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) hauptsächlich CTCAE-Grad 1 und 2 und nur bei wenigen Ereignissen CTCAE-Grad 3. 1 Patient zeigte ein CTCAE-Grad 4 Ereignis (Fatigue (Müdigkeit)). Nur wenige Patienten brachen die Therapie wegen dieser Symptome ab. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten wurden verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Müdigkeit von den meisten Patienten toleriert. Sowohl die Quantität als auch die Qualität dieser unerwünschten Ereignisse der Vismodegibtherapie ist im Vergleich zu anderen Tumorthérapien als günstig einzustufen.

Ähnliche umweltbedingte Risikofaktoren führen zur Entwicklung des BCC und des „Squamous Cell Carcinoma“ (SCC, Plattenepithelkarzinom). Das beobachtete Auftreten des

SCC bei laBCC-Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden, lag innerhalb der erwarteten Norm. Es deutet viel darauf hin, dass die während der Vismodegibtherapie beobachteten Zweittumore metachrone Zweitkarzinome darstellen. Vismodegib gilt als nicht mutagen (RMP 7.2 [105]). Inwieweit die Zweittumore trotzdem im Zusammenhang mit der Hemmung des Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg stehen könnten, ist Gegenstand der Überwachung durch die Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung durch die EMA und das BfArM.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für laBCC und smBCC unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Insgesamt weisen die vorliegenden Studien und die klinischen Erfahrungen mit Vismodegib nach der Zulassung in den USA auf günstiges Risikoprofil in der Indikation laBCC und smBCC hin.

Zusatznutzen – Zusammenfassung

Vismodegib ist der erste Wirkstoff, der für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatisch metastasiertem Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) zugelassen worden ist, und wird als größter je gesehener Fortschritt in der Therapie von Patienten mit BCC [1] angesehen - „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.“

Die anderen in Deutschland zur Behandlung des BCC zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für die Indikationen laBCC und/oder smBCC. Es handelt sich ausschließlich um topisch anzuwendende Arzneimittel für weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC.

laBCC

In der seltenen Indikation laBCC, für das weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt, besteht für Patienten ein hoher therapeutischen Bedarf, da bisher keine zugelassene Therapie verfügbar ist. Hier stellt die hohe IRF-bewertete Objektive Ansprechrate im Vergleich zur Annahme „keine Wirksamkeit“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Der Zusatznutzen bei IRF-bewertetem ORR ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS IRF bewertet, HRQoL) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Schwere unerwünschte Ereignisse waren für eine systemische Tumorthherapie sehr selten. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die

unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar, reversibel und vorhersehbar. Im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) waren die unerwünschten Ereignisse nicht quantifizierbar.

Der historische Vergleich stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation laBCC einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

smBCC

In der sehr seltenen Indikation smBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt die hohe IRF-bewertete Objektive Ansprechrate im Vergleich zur Annahme „keine Wirksamkeit“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Der Zusatznutzen bei IRF-bewertetem ORR ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (OS, PFS IRF bewertet, HRQoL) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Schwere unerwünschte Ereignisse waren für eine systemische Tumorthherapie sehr selten. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar, reversibel und vorhersehbar. Im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) waren die unerwünschten Ereignisse nicht quantifizierbar.

Der historische Vergleich stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation smBCC einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

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 4-195: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC)	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich
Patienten mit symptomatischem metastatischem Basalzellkarzinom (smBCC)	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Bei den Indikationen laBCC und smBCC handelt es sich im Hinblick auf die Generierung von Evidenz um eine besondere Situation. Auch wenn es sich bei BCC um eine der häufigsten Krebsarten handelt, so stellen die Indikationen laBCC seltene und smBCC extrem seltene Krankheitsbilder dar:

- **laBCC:** Da die Erkrankung nur sehr langsam voranschreitet, existieren in frühen Stadien in der Regel gute Behandlungsmöglichkeiten. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Patientenpopulation, die in dieses Stadium kommt sehr klein ist. Dies bestätigen entsprechende epidemiologische Schätzungen (1586 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2013, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).
- **smBCC:** Bei BCC handelt es sich um eine onkologische Erkrankung, die nur sehr selten metastasiert. Es existieren in der Literatur nur Einzelfallberichte. Es kann deshalb angenommen werden, dass diese Patientenpopulation sehr klein ist. Dies bestätigen die epidemiologischen Schätzungen (210 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2013, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

Konsequenz für die Evidenzgenerierung: Die Prävalenz von laBCC bzw. smBCC ist mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar. Dadurch ist die Generierung von Evidenz stark erschwert und Denkmodelle aus Orphan-Indikationen zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung müssen in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit mit diesen kleinen Populationen umzugehen, wurde in der Studie ERIVANCE gewählt. Es handelt sich dabei um eine einarmige Studie. Sie ist dennoch nicht ‚unkontrolliert‘, da sie im vorliegenden Dossier mit einer externen historischen Kontrolle vorgelegt wird (s. auch ICH E10 [38]). Damit eine solche Kontrollgruppe als überzeugend gelten kann, müssen verschiedene Randbedingungen erfüllt sein (ICH E10 [38]), da verzerrungsminimierende Aspekte wie Randomisierung und Verblindung in diesem Fall nicht möglich sind.

- (i) Objektive Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden kann
- (ii) Sehr großer Behandlungseffekt (und damit kleiner p-Wert für den – Vergleich der aktiven Behandlung mit der historischen Kontrolle)

(iii) Mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Baseline-Charakteristika sind berücksichtigt

(iv) Wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien vorhanden

Ad (i) Für diese Erkrankung sind keine Spontanremissionen bekannt [6] und die Patienten sind austherapiert, so dass der Endpunkt ORR sehr verlässlich vorhergesagt werden können. Grundsätzlich könnte OS auch verlässlich vorhergesagt werden, jedoch nicht als Time-to-Event Endpunkt in einem einarmigen Studiendesign.

Ad (ii) Als Annahme wurden 20% Remissionen bei laBCC (10% bei smBCC) verwendet, was bezogen auf 0% Spontanremissionen ein sehr großer Behandlungseffekt ist.

Ad (iii) Mit den in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen- bzw. Effektmodifikatoren wurden die wichtigsten Einflussfaktoren identifiziert und im Design bzw. in der statistischen Analyse berücksichtigt, d. h. es wurden die Subgruppen ausgewertet.

Ad (iv) Das bestimmende Merkmal dieser Patientengruppe ist der Status der „Austherapiertheit“, d. h. es existieren keine gegen den Tumor gerichteten Therapiemöglichkeiten wie Operation, Strahlentherapie oder spezifische Medikamente mehr.

Damit existieren keine geeigneten aktiven Komparatoren. Es verbleiben (i) Placebo und (ii) Best Supportive Care (BSC). Vor dem Hintergrund der sehr seltenen Erkrankungen ist für die Designwahl der Zugewinn an Evidenz durch den zeitlich parallelen Vergleichsarm zu überprüfen:

Ad (i) Placebo wäre im Prinzip eine mögliche Vergleichstherapie, ist aber vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und dem erwarteten Verlauf der Erkrankung (i. e. Fehlen von Spontanremissionen) evidenzbezogen kein Mehrwert. Gleichzeitig ist diese Option sowohl aus ethischen wie auch aus Praktikabilitätsgründen ein großes Problem hinsichtlich der Studiendurchführbarkeit, da die doppelte Zahl von (sehr seltenen) Patienten rekrutiert und von einer möglichen Placebothherapie überzeugt werden müsste.

Ad (ii) Best Supportive Care: Entspricht der aktuellen ärztlichen Praxis und lässt eine Vielzahl von eingesetzten unterstützenden Mitteln zu, für die alle gilt, dass sie „die [...] bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [5]. Ein kuratives Behandlungsziel wird mit Best Supportive Care nicht verfolgt. Die zu erwartende geringe Wirksamkeit dieser supportiven Mittel in Verbindung mit der geringen Fallzahl, lässt bereits innerhalb des BSC-Armes für die Wirksamkeitsendpunkte keine verlässlichen Wirksamkeitsaussagen zu. Ist die Wirksamkeit von BSC nicht signifikant von Null verschieden (i. e. keine Wirkung) und damit erst recht nicht klinisch relevant, bräuchte ein solcher Arm im Hinblick auf den Evidenzgewinn wenig. Gleichzeitig stellt er ein großes Problem hinsichtlich der

Studiendurchführbarkeit dar, da wiederum die doppelte Zahl von (sehr seltenen) Patienten rekrutiert werden müsste.

Konsequenz für das Design der Studie: Ein paralleler Kontrollarm erscheint unter den gegebenen Voraussetzungen für diese Indikationen nicht zielführend. Diese Sicht der Dinge wurde nach umfänglichen Diskussionen letztlich auch von den Zulassungsbehörden geteilt. (*„The MPA stated that a randomised study would not provide more information about efficacy than the phase II study presented at the meeting, as the efficacy of vismodegib was clear and there would not be responses expected to placebo.“*, [39], S. 34)

Gleichzeitig sind alle in der ICH E10 [38] genannten Kriterien für einen überzeugenden Einsatz von externen historischen Kontrollen für die Indikationen laBCC bzw. smBCC erfüllt. Zudem ist ein Evidenzgewinn wegen des nicht-aktiven Kontrollarmes vor dem Hintergrund des sehr kleinen Patientenpools kaum zu erwarten. Es erscheint deshalb vernünftig, auf externe Untersuchungen zu einer möglichen Wirksamkeit der verschiedenen BSC-Therapien zurückzugreifen.

Konsequenz für das Dossier: Nach Abwägung aller Aspekte erschien eine vollständige Auswertung der Literatur als externe historische Kontrolle als der in dieser Situation beste Weg zum Evidenzgewinn. Analog der Vorschläge aus der ICH E10 [38] werden mehrere externe Kontrollen (d. h. Ergebnisse aus verschiedenen Studien/Publikationen) zu einer ‚kombinierten externen historischen Kontrolle‘, d. h. zu einem Gesamtschätzer kombiniert.

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) 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:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Alle im vorliegenden Dossier ausgewerteten Endpunkte sind nach Überzeugung der Roche AG im Anwendungsgebiet von Vismodegib als patientenrelevant einzustufen. Ausführliche Begründungen für diese Einschätzung zum jeweiligen Endpunkt sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

Die unmittelbare Relevanz der ORR für den Patienten wird auch bei der Betrachtung der Bilder der Publikationen der Phase I und der Phase II (ERIVANCE) Studie im New England Journal of Medicine deutlich [22, 23].

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Vismodegib wurde die pivotale ERIVANCE-Studie herangezogen. Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden die Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und Phase I herangezogen. Da es sich bei diesen sämtlich um einarmige unkontrollierte Studien handelt, wurde die Bewertung des Zusatznutzens für das seltene laBCC und das sehr seltene smBCC gemäß der Empfehlung des G-BA [5] auf Grundlage eines historischen Vergleichs von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vorgenommen. Grundlage des historischen Vergleichs waren die klinischen Studien von Vismodegib sowie alle mittels Literaturrecherche identifizierten Aussagen zu BSC (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Tabelle 4-197: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Datenquellen für Vismodegib		
Studie	Titel	Datenquellen
SHH4476g (ERIVANCE)	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • final-konfirmatorische Analyse: [9], [22], [91], [37] • 6-Monats-Update: [92, 98, 103] • 12-Monats-Update: [93], [101] • 18-Monats-Update: [24], [94], [99], [106] • 24-Monats-Update: [95] • Registereinträge: [63-66]
MO25616 (STEVIE)	A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Studienprotokoll (Studienbericht existiert noch nicht): [137] • 150-Patienten-DSMB-Update: [96], [114], [138] • 300-Patienten-DSMB-Update: [90], [100] • Rekrutierungsstatus: [139] • Registereinträge: [74-78]
SHH4811g (US-EAP)	A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht: [87], [140] • post-hoc-Analysen: [115] • Registereinträge: [79, 80]
SHH3925g (Phase I)	GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht: [88] • Publikationen: [23, 69] • post-hoc Analysen: [89] • Registereinträge: [67, 68]
Literaturquellen für den historischen Vergleich mit BSC		
laBCC		
Publikation	Titel	Referenz
Bowers et al., 2006	Guideline for the management of basal cell carcinoma.	[40]
Goode et al., 1974	Cryosurgical treatment of recurrent head and neck malignancies-a comparative study.	[44]
Margo und Waltz, 1993	Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin.	[42]
Miller et al., 1972	Cryosurgical treatment of carcinoma of the ear.	[45]
Moffat et al., 1984	Palliation of advanced head and neck cancer with radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy.	[43]

Mollet et al., 2013	Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC.	[50]
Neudorfer et al., 1993	Cisplatin and doxorubicin for invasive basal cell carcinoma of the eyelids.	[41]
Rieger et al., 2009	Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision.	[46]
Rodriguez et al., 2007	Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis.	[47]
Sakai et al., 2011	Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis.	[51]
Sendur et al., 2004	Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue.	[52]
Sonntag et al., 2004	Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits].	[48]
Taylor et al., 2012	Advanced Basal Cell Carcinoma in a Patient With Schizoaffective Disorder: Constraints and Management.	[49]
Wengler und Siegfried, 1990	METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma.	[53]
mBCC		
Publikation	Titel	Referenz
Affleck et al., 2007	Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases.	[54]
Bryarly et al., 1980	Metastasizing auricular basal cell carcinoma.	[62]
Dai et al., 2012	Basal cell carcinoma of the scrotum: Clinicopathologic analysis of 10 cases.	[55]
Hartman et al., 1986	Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case.	[56]
Kaufmann, 1998	Management of epithelial dermatologic neoplasia.	[57]
Miller et al., 2010	Basal cell and squamous cell skin cancers.	[58]
Mollet et al., 2013	Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC.	[50]
Nicholson, 2009	Management of metastatic skin cancers in organ transplant recipients.	[59]
Rodriguez et al., 2007	Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis.	[47]
Sakai et al., 2011	Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis.	[51]

Scanlon et al., 1980	Metastatic basal cell carcinoma.	[60]
Wollina et al., 2010	High-risk basal cell carcinoma: An update.	[61]

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366(23):2225-6. Epub 2012/06/08.
- [2] Europäisches Parlament und Rat. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union; 2009.
- [3] AMS GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom. München: AMS GmbH, 2013.
- [4] Cancer Council Australia. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. Clinical Practice Guide. 2008:1-183.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [6] AMS GmbH. Systematische Recherche zur Identifizierung von Berichten über Spontanremissionen bei Fällen des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Rechercheprotokoll und Bericht. München: AMS GmbH, 2013.
- [7] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-210 LOI - Q1. Erivedge RO5450815 - Responses to EMA Rapporteurs' Third Response Joint Assessment Report: List of outstanding issues to be addressed at an oral explanation and/or in writing. 2013.
- [8] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q19. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 180 list of outstanding issues. 2012.
- [9] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Clinical Study Report. 2011.
- [10] Europäisches Parlament und Rat. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (Text von Bedeutung für den EWR) (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1).

- Zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009. Amtsblatt der Europäischen Union; 2009.
- [11] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [12] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration (FDA): NDA 203388 Priority Review Designation, 2011. In: Application Number: 203388Orig1s000 Administrative and Correspondence Documents. 2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]:[114-5 pp.]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000AdmIncorres.pdf.
- [13] Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency; 2013.
- [14] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012 [Zugriffsdatum: 14.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2012-B-017, Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms - Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion gegenüber der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013 Personal Communication: 28.05.2013.
- [16] Lübke S. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- [17] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2013.
- [18] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010 Teil I Nr 68, ausgegeben zu Bonn am 31 Dezember 2010. Bundesanzeiger Verlag. 2010.
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 21. Februar 2013. 2013 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf.
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. In: IQWiG, Hrsg. Köln: IQWiG; 2011.
- [21] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
- [22] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2171-9.
- [23] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2009;361(12):1164-72. Epub 2009/09/04.
- [24] European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Third Response Joint Assessment Report Erivedge. European Medicines Agency, EMEA/H/C/2602. 2013.

- [25] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
- [26] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: European Medicines Agency; 2012.
- [27] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency; 2012.
- [28] Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:71. Epub 2006/09/29.
- [29] Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Testsystem 4 [Internet]. 1998 [Zugriffsdatum: 15.05.2013]. Verfügbar unter: <http://www.unifr.ch/ztd/HTS/infest/WEB-Informationssystem/de/4de001/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm>.
- [30] Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005;294(6):681-90. Epub 2005/08/11.
- [31] Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Adequacy of Guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2006.
- [32] Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). ICH Topic E 7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. London: European Medicines Agency; 1994.
- [33] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG Performance Status. 2006 [Zugriffsdatum: 24.04.2013]. Verfügbar unter: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html.
- [34] Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer.* 1994;73(2):328-35. Epub 1994/01/15.
- [35] Jones EA, Sajid MI, Shenton A, Evans DG. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *Journal of skin cancer.* 2011;2011:217378. Epub 2010/12/15.
- [36] Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet journal of rare diseases.* 2008;3:32. Epub 2008/11/27.
- [37] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-120 LOQ - Clinical Q89. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 120 list of questions. 2012.
- [38] Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). ICH Topic E 10 - Choice of Control Group in Clinical Trials. London: European Medicines Agency; 2001.
- [39] Roche Registration Limited. Marketing Application Vismodegib. Annex 5.14 - Scientific Advices. 2011.
- [40] Bowers B, Basset-Seguin N, Colver G, Finlay AY, Neumann M, Ulrich C, et al. Guideline for the management of basal cell carcinoma. *Cesko-Slovenska Dermatologie.* 2006;81(2 SUPPL.):2-11.
- [41] Neudorfer M, Merimsky O, Lazar M, Geyer O. Cisplatin and doxorubicin for invasive basal cell carcinoma of the eyelids. *Annals of ophthalmology.* 1993;25(1):11-3.

- [42] Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. *Survey of ophthalmology*. 1993;38(2):169-92.
- [43] Moffat FL, Rotstein LE, Calhoun K, Langer JC, Makowka L, Ambus U, et al. Palliation of advanced head and neck cancer with radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1984;27(1):38-41.
- [44] Goode RL, Breitenbach EE, Cox D. Cryosurgical treatment of recurrent head and neck malignancies-a comparative study. *The Laryngoscope*. 1974;84(11):1950-8.
- [45] Miller D, Silverstem H, Gacek K. Cryosurgical treatment of carcinoma of the ear. *Trans Amer Acad Ophthal Otolaryng*. 1972;76(5):1363-7.
- [46] Rieger UM, Schlecker C, Pierer G, Haug M. Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision. *Tumori*. 2009;95(2):258-63.
- [47] Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. *Cutis*. 2007;80(1):60-6.
- [48] Sonntag M, Reifenberger J, Megahed M, Schulte KW. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2004;55(10):983-5.
- [49] Taylor EJ, Golas L, Martel JR, Martel JB. Advanced Basal Cell Carcinoma in a Patient With Schizoaffective Disorder: Constraints and Management. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2012.
- [50] Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. *Dermatology Online Journal*. 2013;19(2).
- [51] Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. *Journal of Dermatology*. 2011;38(1):97-100.
- [52] Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(3):334-6.
- [53] Wengler U, Siegfried W. METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1990;115(11):418-21.
- [54] Affleck AG, Gore A, Millard LG, Perks AGD, Kulkarni K, Chan S. Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(2):262-3.
- [55] Dai B, Kong YY, Ye DW, Xu XW, Yao XD, Zhang SL. Basal cell carcinoma of the scrotum: Clinicopathologic analysis of 10 cases. *Dermatologic Surgery*. 2012;38(5):783-90.
- [56] Hartman R, Hartman S, Green N. Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case. *Archives of dermatology*. 1986;122(8):912-4.
- [57] Kaufmann R. Management of epithelial dermatologic neoplasia. *Onkologie*. 1998;21(1):36-43.
- [58] Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(8):836-64.
- [59] Nicholson S. Management of metastatic skin cancers in organ transplant recipients. Netherlands: Springer Science and Business Media Netherlands; 2009. 467-81 S.
- [60] Scanlon EF, Volkmer DD, Oviedo MA, Khandekar JD, Victor TA. Metastatic basal cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 1980;15(2):171-80.

- [61] Wollina U, Pabst F, Kronert C, Schorcht J, Haroske G, Klemm E, et al. High-risk basal cell carcinoma: An update. *Expert Review of Dermatology*. 2010;5(3):357-68.
- [62] Bryarly RC, Jr., Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1980;88(1):40-3.
- [63] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT00833417 (SHH4476g) Stand 10.2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00833417>.
- [64] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT00833417 (SHH4476g) Stand 03.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833417>.
- [65] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie SHH4476g. Trial Information, Stand 02.2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g>.
- [66] PharmNet.Bund Suchportal Klinische Prüfungen. Registereintrag zur Studie 2008-004945-27 (SHH4476g). [Zugriffsdatum: 09.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
- [67] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT00607724 (SHH3925g) Stand 10.2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00607724>.
- [68] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT00607724 (SHH3925g) Stand 05.2010. [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607724>.
- [69] LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2502-11. Epub 2011/02/09.
- [70] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT00959647 (SHH4437g) Stand 10.2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00959647>.
- [71] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT00959647 (SHH4437g) Stand 01.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959647>.
- [72] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie SHH4437g. Trial Information, Stand 03.2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4437g>.
- [73] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie SHH4437g. Clinical Trial Result Information, Stand 04.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g>.
- [74] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie EUCTR2011-000195-34-SE (MO25616) Stand 01.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000195-34-SE>.
- [75] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT01367665 (MO25616) Stand 04.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367665>.
- [76] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie MO25616. Trial Information, Stand 03.2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616>.

- [77] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie MO25616. Clinical Trial Result Information, Stand 04.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=MO25616>.
- [78] PharmNet.Bund Suchportal Klinische Prüfungen. Registereintrag zur Studie 2011-000195-34 (MO25616). [Zugriffsdatum: 08.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
- [79] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT01160250 (SHH4811g) Stand 01.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01160250>.
- [80] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT01160250 (SHH4811g) Stand 01.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160250>.
- [81] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT01209143 (SHH4593g) Stand 01.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01209143>.
- [82] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT01209143 (SHH4593g) Stand 12.2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01209143>.
- [83] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie SHH4593g. Trial information, Stand 02.2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g>.
- [84] Roche Trials Database. Registereintrag zur Studie SHH4593g. Clinical Trial Result Information, Stand 04.2013 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4593g>.
- [85] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registereintrag zur Studie NCT00968981 (SHH4610g) Stand 10.2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00968981>.
- [86] ClinicalTrials.gov. Registereintrag zur Studie NCT00968981 (SHH4610g) Stand 08.2011 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968981>.
- [87] Genentech Inc. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. SHH4811g Clinical Study Report. 2013.
- [88] Genentech Inc. An Open-Label, Phase I Study of Systemic Hedgehog Pathway Antagonist, GDC-0449, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that are Refractory to Standard Therapy or for whom no Standard Therapy Exists. SHH3925g Clinical Study Report. 2010.
- [89] Genentech Inc. An Open-Label, Phase I Study of systemic Hedgehog Pathway Antagonist, GDC-0449, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that are Refractory to Standard Therapy or for whom no Standard Therapy Exists. SHH3925g Post-hoc Analyses Safety Population / Efficacy Population treated with 150 mg Vismodegib, New Formulation. 2013.
- [90] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. MO25616 DSMB Outputs 3. 2013.
- [91] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses Final Confirmatory Data Cut. 2013.

- [92] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g 6-Month Efficacy Update Report. 2011.
- [93] Genentech Inc. Supporting Data for the Response to EMA Questions Day-120: SHH4476g 1-Year Data-Cut. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. 2012.
- [94] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses 18-Months Data Update. 2013.
- [95] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses 24-Months Data Update. 2013.
- [96] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. post-hoc Auswertungen DSMB-Update 2. 2013.
- [97] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6. Epub 2004/03/05.
- [98] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses 6-Months Data Update. 2013.
- [99] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q17: SHH4476g 18-Months Data-Cut. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 180 list of outstanding issues. 2012.
- [100] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. post-hoc Auswertungen DSMB-Update 3. 2013.
- [101] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses 12-Months Data Update. 2013.
- [102] Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332. Epub 2010/03/25.
- [103] Genentech Inc. Marketing Application Vismodegib. Safety Update. 2011.
- [104] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number: 203388Orig1s000 - Summary Review. Silver Spring, MD: 2012.
- [105] Roche Pharma AG. EU-Risikomanagementplan Erivedge (RO5450815) Version 7.2. 2013.
- [106] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q3: SHH4476g 18-Months Data-Cut. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 180 list of outstanding issues. 2012.
- [107] Wang LC, Liu ZY, Gambardella L, Delacour A, Shapiro R, Yang J, et al. Regular articles: conditional disruption of hedgehog signaling pathway defines its critical role in hair development and regeneration. *J Invest Dermatol*. 2000;114(5):901-8. Epub 2000/04/20.

- [108] Liu HX, Maccallum DK, Edwards C, Gaffield W, Mistretta CM. Sonic hedgehog exerts distinct, stage-specific effects on tongue and taste papilla development. *Developmental biology*. 2004;276(2):280-300. Epub 2004/12/08.
- [109] Genentech Inc. Periodic Adverse Drug Experience Report No. 1050187. 2012.
- [110] Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(3):422-6. Epub 1995/09/01.
- [111] Chuang TY, Tse J, Reizner GT. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) as a skin marker for internal malignancy: a case-control study. *American journal of preventive medicine*. 1990;6(4):238-43. Epub 1990/07/01.
- [112] Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):528-36. Epub 2001/09/25.
- [113] Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524-30. Epub 2000/12/15.
- [114] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-120 LOQ - Clinical Q116. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 120 list of questions. 2012.
- [115] Genentech Inc. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013.
- [116] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number: 203388Orig1s000 - Medical Review(s). Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2012.
- [117] Day S. Evidence-based medicine and rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:41-53. Epub 2010/09/09.
- [118] Behera M, Kumar A, Soares HP, Sokol L, Djulbegovic B. Evidence-based medicine for rare diseases: implications for data interpretation and clinical trial design. *Cancer Control*. 2007;14(2):160-6. Epub 2007/03/28.
- [119] Pfizer Pharma GmbH. Inlyta® 1/5 mg Filmtabletten. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [120] Takeda GmbH. ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [121] Janssen-Cilag International NV. Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [122] Eisai Europe Ltd. HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.04.2013].
- [123] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [124] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. Epub 2010/06/08.
- [125] CTI Life Sciences. Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.04.2013].

- [126] Janssen-Cilag International NV. ZYTIGA® 250 mg Tabletten. Fachinformation [online]. 2013;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [127] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. JEVTANA® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [128] Pfizer Pharma GmbH. XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln. Fachinformation [online]. 2013;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [129] LEO Pharma A/S. Picato® 500 Mikrogramm/g Gel. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [130] AstraZeneca GmbH. Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.04.2013].
- [131] Roche Pharma AG. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Fachinformation [online] 2013;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [132] Novartis Pharma GmbH. Jakavi® Tabletten. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [133] Nordic Pharma GmbH. Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln; Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [134] Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. Clin Ther. 2012;34(10):2039-50. Epub 2012/10/06.
- [135] Dirix L, Rutten A. Vismodegib: a promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. Future Oncol. 2012;8(8):915-28. Epub 2012/08/17.
- [136] Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med. 2012;366(23):2180-8. Epub 2012/06/08.
- [137] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. STEVIE—A Single-Arm, Open-Label, Phase II, Multicenter Study to Assess the Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma. MO25616 Clinical Study Protocol. Final Version 4.0, 2013.
- [138] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q35: Protocol MO25616 Version 2.0 and Protocol Amendment History MO25616 Version 3 (Amendment 2). Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 180 list of outstanding issues. 2012.
- [139] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. MO25616 Recruitment Status and Projection. 2013.
- [140] Genentech Inc. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. SHH4811g Protocol Amendment Summary. 2010.
- [141] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²² 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.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 ausführlich dargestellt, wurden insgesamt zwei Teilaspekte der unter 4.2.1 spezifizierten Fragestellung mittels Literaturrecherchen abgedeckt: 1. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib und 2. Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Maßnahmen der Best Supportive Care (BSC). Die Recherchen zur BSC wurden getrennt für laBCC und mBCC durchgeführt. Die Recherchen zu Vismodegib wurden ohne Einschränkung auf eine bestimmte Sorte BCC durchgeführt, jedoch einmal zur Identifizierung von RCT (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2, Recherche 1a), einmal zur Identifizierung nicht randomisierter kontrollierter Studien (Abschnitt 4.3.2.2.1.2, Recherche 1b) und einmal zur Identifizierung weiterer Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Recherche 1c). Dadurch ergeben sich insgesamt fünf separate Rechercheblöcke. Die Recherchen wurden im Internetauftritt des DIMDI mit den nachfolgend einzeln für die jeweilig durchsuchten Datenbanken spezifizierten Suchstrategien durchgeführt. Bei der Suche zu Vismodegib selbst wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE jeweils abschließend ein validierter Filter zur Identifizierung speziell von RCT eingesetzt. Für die anschließenden Recherchen nach nicht randomisierten kontrollierten Studien und zuletzt jeder verfügbaren Evidenz (bis zur besten gefundenen Evidenzstufe) wurden jeweils die erhaltenen Treffer vor Anwendung des RCT-Filters herangezogen (siehe auch die Fußnoten zu den einzelnen Strategien).

1. Recherchen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib (Recherchen 1a-c)

Die Recherche 1 wurde als **eine** Suche in allen drei Datenbanken jeweils in einem Durchgang mit möglichst breit gefassten Suchkriterien durchgeführt. Der Einsatz eines RCT-Filters bei den Suchen in Medline und Embase lieferte, zusammen mit den ungefilterten Treffern in den Cochrane-Datenbanken (hier erschien der Einsatz eines Filters aufgrund der geringen Trefferzahl nicht sinnvoll) die Trefferbasis für **Recherche 1a** (Abschnitt 4.3.1.1.2). **Recherchen 1b und 1c** (Abschnitte 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2) unterscheiden sich nicht in der angewandten Suchstrategie; für beide wurde die gesamte Trefferzahl aus allen Datenbanken, ohne Anwendung eines Filters, herangezogen. Der einzige Unterschied zwischen beiden Recherchen lag in der Anwendung unterschiedlich gefasster spezifischer Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung nicht randomisierter kontrollierter Studien in Recherche 1b und weiterer Untersuchungen in Recherche 1c (vgl. Tabelle 4-25 und Tabelle 4-33).

Datenbankname	Cochrane-Datenbanken (CDSR, CDAR, CCTR, INAHTA, NHSEED)
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	02.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR): 1948 bis aktuell Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): 1995 bis aktuell Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR): 2002 bis aktuell Health Technology Assessment Database (INAHTA): 2003 bis aktuell NHS Economic Evaluation Database (NHSEED): 1995 bis aktuell
Suchfilter	Keiner verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	761328
2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc")) OR FT=bcc) OR TI=bcc	105
3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?)) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?)) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	2
4	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	2
5	((((CT D "basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR UT="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR IT="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR SH="basal " #"ell " #"ar" #"inom"?)) OR (CTG D "basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR UTG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR ITG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR SHG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"?)) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	305
6	((((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UTG="basal"#"ell"#"rebs"? OR ITG="basal"#"ell"#"rebs"? OR SHG="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	0

7	((((CT D "basal"? "#ell ca"? OR UT="basal"? "#ell ca"? OR IT="basal"? "#ell ca"? OR SH="basal"? "#ell ca"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell ca"? OR UTG="basal"? "#ell ca"? OR ITG="basal"? "#ell ca"? OR SHG="basal"? "#ell ca?")) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?)	306
8	((((CT D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UT="basal"? "#ell epitheliom"? OR IT="basal"? "#ell epitheliom"? OR SH="basal"? "#ell epitheliom?")) OR (CTG D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UTG="basal"? "#ell epitheliom"? OR ITG="basal"? "#ell epitheliom"? OR SHG="basal"? "#ell epitheliom?")) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?)	200
9	((((CT D "basal"? "#ell neoplas"? OR UT="basal"? "#ell neoplas"? OR IT="basal"? "#ell neoplas"? OR SH="basal"? "#ell neoplas?")) OR (CTG D "basal"? "#ell neoplas"? OR UTG="basal"? "#ell neoplas"? OR ITG="basal"? "#ell neoplas"? OR SHG="basal"? "#ell neoplas?")) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?)	200
10	((((CT D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumo"#r?")) OR (CTG D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumo"#r?")) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?)	1
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er?")) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er?")) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?)	204
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran?")) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran?")) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?)	0
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran?")) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran?")) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?)	0
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	323
16	((((CT D "vismodegib" OR UT="vismodegib" OR IT="vismodegib" OR SH="vismodegib")) OR (CTG D "vismodegib" OR UTG="vismodegib" OR ITG="vismodegib" OR SHG="vismodegib")) OR FT=vismodegib) OR TI=vismodegib	1

17	((((CT D "erivedge" OR UT="erivedge" OR IT="erivedge" OR SH="erivedge") OR (CTG D "erivedge" OR UTG="erivedge" OR ITG="erivedge" OR SHG="erivedge"))) OR FT=erivedge) OR TI=erivedge	0
18	((((CT D "GDC-0449" OR UT="GDC-0449" OR IT="GDC-0449" OR SH="GDC-0449") OR (CTG D "GDC-0449" OR UTG="GDC-0449" OR ITG="GDC-0449" OR SHG="GDC-0449"))) OR FT=GDC-0449) OR TI=GDC-0449	4
19	((((CT D "GDC0449" OR UT="GDC0449" OR IT="GDC0449" OR SH="GDC0449") OR (CTG D "GDC0449" OR UTG="GDC0449" OR ITG="GDC0449" OR SHG="GDC0449"))) OR FT=GDC0449) OR TI=GDC0449	0
20	((((CT D "GDC 0449" OR UT="GDC 0449" OR IT="GDC 0449" OR SH="GDC 0449") OR (CTG D "GDC 0449" OR UTG="GDC 0449" OR ITG="GDC 0449" OR SHG="GDC 0449"))) OR FT=GDC 0449) OR TI=GDC 0449	4
21	((((CT D "Ro 5450815" OR UT="Ro 5450815" OR IT="Ro 5450815" OR SH="Ro 5450815") OR (CTG D "Ro 5450815" OR UTG="Ro 5450815" OR ITG="Ro 5450815" OR SHG="Ro 5450815"))) OR FT=Ro 5450815) OR TI=Ro 5450815	0
22	((((CT D "RG3616" OR UT="RG3616" OR IT="RG3616" OR SH="RG3616") OR (CTG D "RG3616" OR UTG="RG3616" OR ITG="RG3616" OR SHG="RG3616"))) OR FT=RG3616) OR TI=RG3616	0
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	5
24	15 AND 23	3†

† Die nach diesem Suchschritt erhaltenen Treffer wurden zur Identifizierung von Quellen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei laBCC und mBCC in allen drei Recherchen 1a-c eingesetzt.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	02.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment	1960 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [141] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22871971
2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc"))) OR FT=bcc) OR TI=bcc	4022

3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?)	13894
4	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?)	13801
5	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?)	16336
6	((((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UTG="basal"#"ell"#"rebs"? OR ITG="basal"#"ell"#"rebs"? OR SHG="basal"#"ell"#"rebs"?) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?)	14908
7	((((CT D "basal"?" #"ell ca"? OR UT="basal"?" #"ell ca"? OR IT="basal"?" #"ell ca"? OR SH="basal"?" #"ell ca"?) OR (CTG D "basal"?" #"ell ca"? OR UTG="basal"?" #"ell ca"? OR ITG="basal"?" #"ell ca"? OR SHG="basal"?" #"ell ca"?) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?)	17409
8	((((CT D "basal"?" #"ell epitheliom"? OR UT="basal"?" #"ell epitheliom"? OR IT="basal"?" #"ell epitheliom"? OR SH="basal"?" #"ell epitheliom"?) OR (CTG D "basal"?" #"ell epitheliom"? OR UTG="basal"?" #"ell epitheliom"? OR ITG="basal"?" #"ell epitheliom"? OR SHG="basal"?" #"ell epitheliom"?) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?)	13931
9	((((CT D "basal"?" #"ell neoplas"? OR UT="basal"?" #"ell neoplas"? OR IT="basal"?" #"ell neoplas"? OR SH="basal"?" #"ell neoplas"?) OR (CTG D "basal"?" #"ell neoplas"? OR UTG="basal"?" #"ell neoplas"? OR ITG="basal"?" #"ell neoplas"? OR SHG="basal"?" #"ell neoplas"?) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?)	14912

10	((((CT D "basal"? "#ell tumor"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumor"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumor"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumor"#r"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell tumor"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumor"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumor"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumor"#r"?)) OR FT=basal? #ell tumor#r?) OR TI=basal? #ell tumor#r?	139
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er"?)) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er"?)) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?	13911
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran"?)) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran"?)) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?	9
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran"?)) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran"?)) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?	3
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	19307
16	((((CT D "vismodegib" OR UT="vismodegib" OR IT="vismodegib" OR SH="vismodegib")) OR (CTG D "vismodegib" OR UTG="vismodegib" OR ITG="vismodegib" OR SHG="vismodegib")) OR FT=vismodegib) OR TI=vismodegib	66
17	((((CT D "erivedge" OR UT="erivedge" OR IT="erivedge" OR SH="erivedge")) OR (CTG D "erivedge" OR UTG="erivedge" OR ITG="erivedge" OR SHG="erivedge")) OR FT=erivedge) OR TI=erivedge	7
18	((((CT D "GDC-0449" OR UT="GDC-0449" OR IT="GDC-0449" OR SH="GDC-0449")) OR (CTG D "GDC-0449" OR UTG="GDC-0449" OR ITG="GDC-0449" OR SHG="GDC-0449")) OR FT=GDC-0449) OR TI=GDC-0449	62
19	((((CT D "GDC0449" OR UT="GDC0449" OR IT="GDC0449" OR SH="GDC0449")) OR (CTG D "GDC0449" OR UTG="GDC0449" OR ITG="GDC0449" OR SHG="GDC0449")) OR FT=GDC0449) OR TI=GDC0449	0

20	((((CT D "GDC 0449" OR UT="GDC 0449" OR IT="GDC 0449" OR SH="GDC 0449") OR (CTG D "GDC 0449" OR UTG="GDC 0449" OR ITG="GDC 0449" OR SHG="GDC 0449"))) OR FT=GDC 0449) OR TI=GDC 0449	62
21	((((CT D "Ro 5450815" OR UT="Ro 5450815" OR IT="Ro 5450815" OR SH="Ro 5450815") OR (CTG D "Ro 5450815" OR UTG="Ro 5450815" OR ITG="Ro 5450815" OR SHG="Ro 5450815"))) OR FT=Ro 5450815) OR TI=Ro 5450815	0
22	((((CT D "RG3616" OR UT="RG3616" OR IT="RG3616" OR SH="RG3616") OR (CTG D "RG3616" OR UTG="RG3616" OR ITG="RG3616" OR SHG="RG3616"))) OR FT=RG3616) OR TI=RG3616	0
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	110
24	15 AND 23	64†
25	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"	346346
26	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE)	344739
27	CT=Randomized*	155898
28	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE)	150357
29	CT=placebo*	33887
30	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	650209
31	24 AND 30	7††

† Die durch diesen Suchschritt erhaltenen Treffer wurden für die Identifizierung von Quellen mit geringerer Evidenzqualität als RCT herangezogen (Recherchen 1b und 1c; siehe Abschnitte 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2).

†† Die mit Anwendung des RCT-Filters erzielten Treffer wurden zur Identifizierung von RCT herangezogen (Recherche 1a; siehe Abschnitt 4.3.1.1.2)

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	02.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment	1947 (EMBASE) bzw. 2008 (EMBASE Alert) bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [141] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47 EA08	27861607
2	((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR FT=bcc) OR TI=bcc	4613
3	((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom?") OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	21211

4	((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	83
5	((CT D "basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR UT="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR IT="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR SH="basal " #"ell " #"ar"#"inom"?) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	23441
6	((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	1
7	((CT D "basal"?" " #"ell ca"? OR UT="basal"?" " #"ell ca"? OR IT="basal"?" " #"ell ca"? OR SH="basal"?" " #"ell ca"?) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?	23573
8	((CT D "basal"?" " #"ell epitheliom"? OR UT="basal"?" " #"ell epitheliom"? OR IT="basal"?" " #"ell epitheliom"? OR SH="basal"?" " #"ell epitheliom"?) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?	21184
9	((CT D "basal"?" " #"ell neoplas"? OR UT="basal"?" " #"ell neoplas"? OR IT="basal"?" " #"ell neoplas"? OR SH="basal"?" " #"ell neoplas"?) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?	21
10	((CT D "basal"?" " #"ell tumo"#"r"? OR UT="basal"?" " #"ell tumo"#"r"? OR IT="basal"?" " #"ell tumo"#"r"? OR SH="basal"?" " #"ell tumo"#"r"?) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?	21111
11	((CT D "rodent ul"#"er"? OR UT="rodent ul"#"er"? OR IT="rodent ul"#"er"? OR SH="rodent ul"#"er"?) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?	435
12	((CT D "rodent ul"#"us" OR UT="rodent ul"#"us" OR IT="rodent ul"#"us" OR SH="rodent ul"#"us") OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((CT D "ul"#"us terebran"? OR UT="ul"#"us terebran"? OR IT="ul"#"us terebran"? OR SH="ul"#"us terebran"?) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?	27
14	((CT D "ul"#"er"?" terebran"? OR UT="ul"#"er"?" terebran"? OR IT="ul"#"er"?" terebran"? OR SH="ul"#"er"?" terebran"?) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?	4
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	25360
16	((CT D "vismodegib" OR UT="vismodegib" OR IT="vismodegib" OR SH="vismodegib") OR FT=vismodegib) OR TI=vismodegib	492
17	((CT D "erivedge" OR UT="erivedge" OR IT="erivedge" OR SH="erivedge") OR FT=erivedge) OR TI=erivedge	43

18	((CT D "GDC-0449" OR UT="GDC-0449" OR IT="GDC-0449" OR SH="GDC-0449") OR FT=GDC-0449) OR TI=GDC-0449	372
19	((CT D "GDC0449" OR UT="GDC0449" OR IT="GDC0449" OR SH="GDC0449") OR FT=GDC0449) OR TI=GDC0449	480
20	((CT D "GDC 0449" OR UT="GDC 0449" OR IT="GDC 0449" OR SH="GDC 0449") OR FT=GDC 0449) OR TI=GDC 0449	536
21	((CT D "Ro 5450815" OR UT="Ro 5450815" OR IT="Ro 5450815" OR SH="Ro 5450815") OR FT=Ro 5450815) OR TI=Ro 5450815	0
22	((CT D "RG3616" OR UT="RG3616" OR IT="RG3616" OR SH="RG3616") OR FT=RG3616) OR TI=RG3616	0
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	547
24	15 AND 23	287†
25	random?/(ti;ab)	807766
26	placebo?/(ti;ab;te;ct)	313816
27	double-blind?/(ti;ab)	142882
28	25 OR 26 OR 27	1017014
29	24 AND 28	41††

† Die durch diesen Suchschritt erhaltenen Treffer wurden für die Identifizierung von Quellen mit geringerer Evidenzqualität als RCT herangezogen (Recherchen 1b und 1c; siehe Abschnitte 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2).

†† Die mit Anwendung des RCT-Filters erzielten Treffer wurden zur Identifizierung von RCT herangezogen (Recherche 1a; siehe Abschnitt 4.3.1.1.2)

2. *Recherchen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Maßnahmen der Best Supportive Care (BSC)*

a. *laBCC*

Datenbankname	Cochrane-Datenbanken (CDSR, CDAR, CCTR, INAHTA, NHSEED)
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR): 1948 bis aktuell Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): 1995 bis aktuell Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR): 2002 bis aktuell Health Technology Assessment Database (INAHTA): 2003 bis aktuell NHS Economic Evaluation Database (NHSEED): 1995 bis aktuell
Suchfilter	Keiner verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	761348
2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc")) OR FT=bcc) OR TI=bcc	105
3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?)) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?)) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	2
4	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	2
5	((((CT D "basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR UT="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR IT="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR SH="basal " #"ell " #"ar" #"inom"?)) OR (CTG D "basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR UTG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR ITG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"? OR SHG="basal " #"ell " #"ar" #"inom"?)) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	305
6	((((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UTG="basal"#"ell"#"rebs"? OR ITG="basal"#"ell"#"rebs"? OR SHG="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	0

7	((((CT D "basal"? "#ell ca"? OR UT="basal"? "#ell ca"? OR IT="basal"? "#ell ca"? OR SH="basal"? "#ell ca"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell ca"? OR UTG="basal"? "#ell ca"? OR ITG="basal"? "#ell ca"? OR SHG="basal"? "#ell ca"?)) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?)	306
8	((((CT D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UT="basal"? "#ell epitheliom"? OR IT="basal"? "#ell epitheliom"? OR SH="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UTG="basal"? "#ell epitheliom"? OR ITG="basal"? "#ell epitheliom"? OR SHG="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?)	200
9	((((CT D "basal"? "#ell neoplas"? OR UT="basal"? "#ell neoplas"? OR IT="basal"? "#ell neoplas"? OR SH="basal"? "#ell neoplas"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell neoplas"? OR UTG="basal"? "#ell neoplas"? OR ITG="basal"? "#ell neoplas"? OR SHG="basal"? "#ell neoplas"?)) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?)	200
10	((((CT D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?)	1
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er"?)) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er"?)) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?)	204
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran"?)) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran"?)) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?)	0
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran"?)) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran"?)) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?)	0
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	323
16	((((CT D "nichtoperab"? OR UT="nichtoperab"? OR IT="nichtoperab"? OR SH="nichtoperab"?)) OR (CTG D "nichtoperab"? OR UTG="nichtoperab"? OR ITG="nichtoperab"? OR SHG="nichtoperab"?)) OR FT=nichtoperab?) OR TI=nichtoperab?)	0

17	((((CT D "nicht operab"? OR UT="nicht operab"? OR IT="nicht operab"? OR SH="nicht operab"?)) OR (CTG D "nicht operab"? OR UTG="nicht operab"? OR ITG="nicht operab"? OR SHG="nicht operab"?)) OR FT=nicht operab?) OR TI=nicht operab?	0
18	((((CT D "inoperab"? OR UT="inoperab"? OR IT="inoperab"? OR SH="inoperab"?)) OR (CTG D "inoperab"? OR UTG="inoperab"? OR ITG="inoperab"? OR SHG="inoperab"?)) OR FT=inoperab?) OR TI=inoperab?	949
19	((((CT D "unoperab"? OR UT="unoperab"? OR IT="unoperab"? OR SH="unoperab"?)) OR (CTG D "unoperab"? OR UTG="unoperab"? OR ITG="unoperab"? OR SHG="unoperab"?)) OR FT=unoperab?) OR TI=unoperab?	3
20	((((CT D "nonoperab"? OR UT="nonoperab"? OR IT="nonoperab"? OR SH="nonoperab"?)) OR (CTG D "nonoperab"? OR UTG="nonoperab"? OR ITG="nonoperab"? OR SHG="nonoperab"?)) OR FT=nonoperab?) OR TI=nonoperab?	2
21	((((CT D "no#" operab"? OR UT="no#" operab"? OR IT="no#" operab"? OR SH="no#" operab"?)) OR (CTG D "no#" operab"? OR UTG="no#" operab"? OR ITG="no#" operab"? OR SHG="no#" operab"?)) OR FT=no# operab?) OR TI=no# operab?	25
22	((((CT D "nicht rese#"tab"? OR UT="nicht rese#"tab"? OR IT="nicht rese#"tab"? OR SH="nicht rese#"tab"?)) OR (CTG D "nicht rese#"tab"? OR UTG="nicht rese#"tab"? OR ITG="nicht rese#"tab"? OR SHG="nicht rese#"tab"?)) OR FT=nicht rese#tab?) OR TI=nicht rese#tab?	1
23	((((CT D "no#" rese#"tab"? OR UT="no#" rese#"tab"? OR IT="no#" rese#"tab"? OR SH="no#" rese#"tab"?)) OR (CTG D "no#" rese#"tab"? OR UTG="no#" rese#"tab"? OR ITG="no#" rese#"tab"? OR SHG="no#" rese#"tab"?)) OR FT=no# rese#tab?) OR TI=no# rese#tab?	93
24	((((CT D "nichtheilbar"? OR UT="nichtheilbar"? OR IT="nichtheilbar"? OR SH="nichtheilbar"?)) OR (CTG D "nichtheilbar"? OR UTG="nichtheilbar"? OR ITG="nichtheilbar"? OR SHG="nichtheilbar"?)) OR FT=nichtheilbar?) OR TI=nichtheilbar?	0
25	((((CT D "nicht heilbar"? OR UT="nicht heilbar"? OR IT="nicht heilbar"? OR SH="nicht heilbar"?)) OR (CTG D "nicht heilbar"? OR UTG="nicht heilbar"? OR ITG="nicht heilbar"? OR SHG="nicht heilbar"?)) OR FT=nicht heilbar?) OR TI=nicht heilbar?	0
26	((((CT D "austherapiert"? OR UT="austherapiert"? OR IT="austherapiert"? OR SH="austherapiert"?)) OR (CTG D "austherapiert"? OR UTG="austherapiert"? OR ITG="austherapiert"? OR SHG="austherapiert"?)) OR FT=austherapiert?) OR TI=austherapiert?	0
27	((((CT D "incurabl"? OR UT="incurabl"? OR IT="incurabl"? OR SH="incurabl"?)) OR (CTG D "incurabl"? OR UTG="incurabl"? OR ITG="incurabl"? OR SHG="incurabl"?)) OR FT=incurabl?) OR TI=incurabl?	155

28	((((CT D "uncurabl"? OR UT="uncurabl"? OR IT="uncurabl"? OR SH="uncurabl"?)) OR (CTG D "uncurabl"? OR UTG="uncurabl"? OR ITG="uncurabl"? OR SHG="uncurabl"?)) OR FT=uncurabl?) OR TI=uncurabl?	0
29	((((CT D "no#" curabl"? OR UT="no#" curabl"? OR IT="no#" curabl"? OR SH="no#" curabl"?)) OR (CTG D "no#" curabl"? OR UTG="no#" curabl"? OR ITG="no#" curabl"? OR SHG="no#" curabl"?)) OR FT=no# curabl?) OR TI=no# curabl?	12
30	((((CT D "no#"curabl"? OR UT="no#"curabl"? OR IT="no#"curabl"? OR SH="no#"curabl"?)) OR (CTG D "no#"curabl"? OR UTG="no#"curabl"? OR ITG="no#"curabl"? OR SHG="no#"curabl"?)) OR FT=no#curabl?) OR TI=no#curabl?	4
31	((((CT D "no#" healabl"? OR UT="no#" healabl"? OR IT="no#" healabl"? OR SH="no#" healabl"?)) OR (CTG D "no#" healabl"? OR UTG="no#" healabl"? OR ITG="no#" healabl"? OR SHG="no#" healabl"?)) OR FT=no# healabl?) OR TI=no# healabl?	0
32	((((CT D "no#"healabl"? OR UT="no#"healabl"? OR IT="no#"healabl"? OR SH="no#"healabl"?)) OR (CTG D "no#"healabl"? OR UTG="no#"healabl"? OR ITG="no#"healabl"? OR SHG="no#"healabl"?)) OR FT=no#healabl?) OR TI=no#healabl?	0
33	((((CT D "irremediabl"? OR UT="irremediabl"? OR IT="irremediabl"? OR SH="irremediabl"?)) OR (CTG D "irremediabl"? OR UTG="irremediabl"? OR ITG="irremediabl"? OR SHG="irremediabl"?)) OR FT=irremediabl?) OR TI=irremediabl?	2
34	((((CT D "immedicabl"? OR UT="immedicabl"? OR IT="immedicabl"? OR SH="immedicabl"?)) OR (CTG D "immedicabl"? OR UTG="immedicabl"? OR ITG="immedicabl"? OR SHG="immedicabl"?)) OR FT=immedicabl?) OR TI=immedicabl?	0
35	((((CT D "remediless"? OR UT="remediless"? OR IT="remediless"? OR SH="remediless"?)) OR (CTG D "remediless"? OR UTG="remediless"? OR ITG="remediless"? OR SHG="remediless"?)) OR FT=remediless?) OR TI=remediless?	0
36	((((CT D "terminal"? " ill"? OR UT="terminal"? " ill"? OR IT="terminal"? " ill"? OR SH="terminal"? " ill"?)) OR (CTG D "terminal"? " ill"? OR UTG="terminal"? " ill"? OR ITG="terminal"? " ill"? OR SHG="terminal"? " ill"?)) OR FT=terminal? ill?) OR TI=terminal? ill?	259
37	((((CT D "past cure" OR UT="past cure" OR IT="past cure" OR SH="past cure")) OR (CTG D "past cure" OR UTG="past cure" OR ITG="past cure" OR SHG="past cure")) OR FT=past cure) OR TI=past cure	0
38	((((CT D "unheilbar"? OR UT="unheilbar"? OR IT="unheilbar"? OR SH="unheilbar"?)) OR (CTG D "unheilbar"? OR UTG="unheilbar"? OR ITG="unheilbar"? OR SHG="unheilbar"?)) OR FT=unheilbar?) OR TI=unheilbar?	0

39	((((CT D "re#"idi"? OR UT="re#"idi"? OR IT="re#"idi"? OR SH="re#"idi"?)) OR (CTG D "re#"idi"? OR UTG="re#"idi"? OR ITG="re#"idi"? OR SHG="re#"idi"?)) OR FT=re#idi?) OR TI=re#idi?	1062
40	((((CT D "re#"rudes"? OR UT="re#"rudes"? OR IT="re#"rudes"? OR SH="re#"rudes"?)) OR (CTG D "re#"rudes"? OR UTG="re#"rudes"? OR ITG="re#"rudes"? OR SHG="re#"rudes"?)) OR FT=re#rudes?) OR TI=re#rudes?	12025
41	((((CT D "relaps"? OR UT="relaps"? OR IT="relaps"? OR SH="relaps"?)) OR (CTG D "relaps"? OR UTG="relaps"? OR ITG="relaps"? OR SHG="relaps"?)) OR FT=relaps?) OR TI=relaps?	22063
42	((((CT D "re#"urr"? OR UT="re#"urr"? OR IT="re#"urr"? OR SH="re#"urr"?)) OR (CTG D "re#"urr"? OR UTG="re#"urr"? OR ITG="re#"urr"? OR SHG="re#"urr"?)) OR FT=re#urr?) OR TI=re#urr?	31837
43	((((CT D "infiltrati"? OR UT="infiltrati"? OR IT="infiltrati"? OR SH="infiltrati"?)) OR (CTG D "infiltrati"? OR UTG="infiltrati"? OR ITG="infiltrati"? OR SHG="infiltrati"?)) OR FT=infiltrati?) OR TI=infiltrati?	3890
44	((((CT D "infiltrier"? OR UT="infiltrier"? OR IT="infiltrier"? OR SH="infiltrier"?)) OR (CTG D "infiltrier"? OR UTG="infiltrier"? OR ITG="infiltrier"? OR SHG="infiltrier"?)) OR FT=infiltrier?) OR TI=infiltrier?	0
45	((((CT D "destru#"tiv"? OR UT="destru#"tiv"? OR IT="destru#"tiv"? OR SH="destru#"tiv"?)) OR (CTG D "destru#"tiv"? OR UTG="destru#"tiv"? OR ITG="destru#"tiv"? OR SHG="destru#"tiv"?)) OR FT=destru#tiv?) OR TI=destru#tiv?	208
46	((((CT D "destruier"? OR UT="destruier"? OR IT="destruier"? OR SH="destruier"?)) OR (CTG D "destruier"? OR UTG="destruier"? OR ITG="destruier"? OR SHG="destruier"?)) OR FT=destruier?) OR TI=destruier?	1
47	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	21894
48	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	121
49	((((CT D "fortschreitend"? OR UT="fortschreitend"? OR IT="fortschreitend"? OR SH="fortschreitend"?)) OR (CTG D "fortschreitend"? OR UTG="fortschreitend"? OR ITG="fortschreitend"? OR SHG="fortschreitend"?)) OR FT=fortschreitend?) OR TI=fortschreitend?	4

50	((((CT D "invasiv"? OR UT="invasiv"? OR IT="invasiv"? OR SH="invasiv"?)) OR (CTG D "invasiv"? OR UTG="invasiv"? OR ITG="invasiv"? OR SHG="invasiv"?)) OR FT=invasiv?) OR TI=invasiv?	8643
51	((((CT D "aggressiv"? OR UT="aggressiv"? OR IT="aggressiv"? OR SH="aggressiv"?)) OR (CTG D "aggressiv"? OR UTG="aggressiv"? OR ITG="aggressiv"? OR SHG="aggressiv"?)) OR FT=aggressiv?) OR TI=aggressiv?	3538
52	((((CT D "exophyti"? OR UT="exophyti"? OR IT="exophyti"? OR SH="exophyti"?)) OR (CTG D "exophyti"? OR UTG="exophyti"? OR ITG="exophyti"? OR SHG="exophyti"?)) OR FT=exophyti?) OR TI=exophyti?	17
53	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52	75479
54	((((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care")) OR (CTG D "best supportive care" OR UTG="best supportive care" OR ITG="best supportive care" OR SHG="best supportive care")) OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	326
55	((((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care")) OR (CTG D "best care" OR UTG="best care" OR ITG="best care" OR SHG="best care")) OR FT=best care) OR TI=best care	21
56	((((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti"?)) OR (CTG D "supporti"? OR UTG="supporti"? OR ITG="supporti"? OR SHG="supporti"?)) OR FT=supporti?) OR TI=supporti?	6899
57	((((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap"?)) OR (CTG D "supporti"? therap"? OR UTG="supporti"? therap"? OR ITG="supporti"? therap"? OR SHG="supporti"? therap"?)) OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?	414
58	((((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ"?)) OR (CTG D "palliativ"? OR UTG="palliativ"? OR ITG="palliativ"? OR SHG="palliativ"?)) OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?	2545
59	((((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu"?)) OR (CTG D "rescu"? OR UTG="rescu"? OR ITG="rescu"? OR SHG="rescu"?)) OR FT=rescu?) OR TI=rescu?	4376
60	((((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap"?)) OR (CTG D "symptomati"? therap"? OR UTG="symptomati"? therap"? OR ITG="symptomati"? therap"? OR SHG="symptomati"? therap"?)) OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?	116

61	((((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care")) OR (CTG D "symptomati"? care" OR UTG="symptomati"? care" OR ITG="symptomati"? care" OR SHG="symptomati"? care))) OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	4
62	((((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege")) OR (CTG D "symptomati"? pflege" OR UTG="symptomati"? pflege" OR ITG="symptomati"? pflege" OR SHG="symptomati"? pflege))) OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege	0
63	((((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care")) OR (CTG D "supporti"? care" OR UTG="supporti"? care" OR ITG="supporti"? care" OR SHG="supporti"? care))) OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	1002
64	((((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege")) OR (CTG D "supporti"? pflege" OR UTG="supporti"? pflege" OR ITG="supporti"? pflege" OR SHG="supporti"? pflege))) OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege	0
65	((((CT D "optim"? therap"? OR UT="optim"? therap"? OR IT="optim"? therap"? OR SH="optim"? therap"?)) OR (CTG D "optim"? therap"? OR UTG="optim"? therap"? OR ITG="optim"? therap"? OR SHG="optim"? therap"?)) OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?	398
66	((((CT D "optim"? care" OR UT="optim"? care" OR IT="optim"? care" OR SH="optim"? care")) OR (CTG D "optim"? care" OR UTG="optim"? care" OR ITG="optim"? care" OR SHG="optim"? care))) OR FT=optim? care) OR TI=optim? care	62
67	((((CT D "optim"? pflege" OR UT="optim"? pflege" OR IT="optim"? pflege" OR SH="optim"? pflege")) OR (CTG D "optim"? pflege" OR UTG="optim"? pflege" OR ITG="optim"? pflege" OR SHG="optim"? pflege))) OR FT=optim? Pflege) OR TI=optim? pflege	0
68	((((CT D "palliativ"? therap"? OR UT="palliativ"? therap"? OR IT="palliativ"? therap"? OR SH="palliativ"? therap"?)) OR (CTG D "palliativ"? therap"? OR UTG="palliativ"? therap"? OR ITG="palliativ"? therap"? OR SHG="palliativ"? therap"?)) OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	1465
69	((((CT D "palliativ"? care" OR UT="palliativ"? care" OR IT="palliativ"? care" OR SH="palliativ"? care")) OR (CTG D "palliativ"? care" OR UTG="palliativ"? care" OR ITG="palliativ"? care" OR SHG="palliativ"? care))) OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	1679

70	((((CT D "palliativ"? pflege" OR UT="palliativ"? pflege" OR IT="palliativ"? pflege" OR SH="palliativ"? pflege") OR (CTG D "palliativ"? pflege" OR UTG="palliativ"? pflege" OR ITG="palliativ"? pflege" OR SHG="palliativ"? pflege")) OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	0
71	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70	14057
72	15 AND 53	87
73	71 AND 72	2

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment 1960 bis aktuell
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22873850
2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc")) OR FT=bcc) OR TI=bcc	4021
3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?)) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?)) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	13904
4	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?)) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	13810
5	((((CT D "basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR UT="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR IT="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR SH="basal " #"ell " #"ar"#"inom"?)) OR (CTG D "basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR UTG="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR ITG="basal " #"ell " #"ar"#"inom"? OR SHG="basal " #"ell " #"ar"#"inom"?)) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	16338
6	((((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR (CTG D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UTG="basal"#"ell"#"rebs"? OR ITG="basal"#"ell"#"rebs"? OR SHG="basal"#"ell"#"rebs"?)) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	14917

7	((((CT D "basal"? "#ell ca"? OR UT="basal"? "#ell ca"? OR IT="basal"? "#ell ca"? OR SH="basal"? "#ell ca"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell ca"? OR UTG="basal"? "#ell ca"? OR ITG="basal"? "#ell ca"? OR SHG="basal"? "#ell ca"?)) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?)	17411
8	((((CT D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UT="basal"? "#ell epitheliom"? OR IT="basal"? "#ell epitheliom"? OR SH="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UTG="basal"? "#ell epitheliom"? OR ITG="basal"? "#ell epitheliom"? OR SHG="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?)	13940
9	((((CT D "basal"? "#ell neoplas"? OR UT="basal"? "#ell neoplas"? OR IT="basal"? "#ell neoplas"? OR SH="basal"? "#ell neoplas"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell neoplas"? OR UTG="basal"? "#ell neoplas"? OR ITG="basal"? "#ell neoplas"? OR SHG="basal"? "#ell neoplas"?)) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?)	14921
10	((((CT D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?)	139
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er"?)) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er"?)) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?)	13920
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul"#us) OR TI=rodent ul"#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran"?)) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran"?)) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?)	9
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran"?)) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran"?)) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?)	3
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	19309
16	((((CT D "nichtoperab"? OR UT="nichtoperab"? OR IT="nichtoperab"? OR SH="nichtoperab"?)) OR (CTG D "nichtoperab"? OR UTG="nichtoperab"? OR ITG="nichtoperab"? OR SHG="nichtoperab"?)) OR FT=nichtoperab?) OR TI=nichtoperab?)	0

17	((((CT D "nicht operab"? OR UT="nicht operab"? OR IT="nicht operab"? OR SH="nicht operab"?)) OR (CTG D "nicht operab"? OR UTG="nicht operab"? OR ITG="nicht operab"? OR SHG="nicht operab"?)) OR FT=nicht operab?) OR TI=nicht operab?	3
18	((((CT D "inoperab"? OR UT="inoperab"? OR IT="inoperab"? OR SH="inoperab"?)) OR (CTG D "inoperab"? OR UTG="inoperab"? OR ITG="inoperab"? OR SHG="inoperab"?)) OR FT=inoperab?) OR TI=inoperab?	9705
19	((((CT D "unoperab"? OR UT="unoperab"? OR IT="unoperab"? OR SH="unoperab"?)) OR (CTG D "unoperab"? OR UTG="unoperab"? OR ITG="unoperab"? OR SHG="unoperab"?)) OR FT=unoperab?) OR TI=unoperab?	34
20	((((CT D "nonoperab"? OR UT="nonoperab"? OR IT="nonoperab"? OR SH="nonoperab"?)) OR (CTG D "nonoperab"? OR UTG="nonoperab"? OR ITG="nonoperab"? OR SHG="nonoperab"?)) OR FT=nonoperab?) OR TI=nonoperab?	107
21	((((CT D "no#" operab"? OR UT="no#" operab"? OR IT="no#" operab"? OR SH="no#" operab"?)) OR (CTG D "no#" operab"? OR UTG="no#" operab"? OR ITG="no#" operab"? OR SHG="no#" operab"?)) OR FT=no# operab?) OR TI=no# operab?	308
22	((((CT D "nicht rese#"tab"? OR UT="nicht rese#"tab"? OR IT="nicht rese#"tab"? OR SH="nicht rese#"tab"?)) OR (CTG D "nicht rese#"tab"? OR UTG="nicht rese#"tab"? OR ITG="nicht rese#"tab"? OR SHG="nicht rese#"tab"?)) OR FT=nicht rese#tab?) OR TI=nicht rese#tab?	10
23	((((CT D "no#" rese#"tab"? OR UT="no#" rese#"tab"? OR IT="no#" rese#"tab"? OR SH="no#" rese#"tab"?)) OR (CTG D "no#" rese#"tab"? OR UTG="no#" rese#"tab"? OR ITG="no#" rese#"tab"? OR SHG="no#" rese#"tab"?)) OR FT=no# rese#tab?) OR TI=no# rese#tab?	1200
24	((((CT D "nichtheilbar"? OR UT="nichtheilbar"? OR IT="nichtheilbar"? OR SH="nichtheilbar"?)) OR (CTG D "nichtheilbar"? OR UTG="nichtheilbar"? OR ITG="nichtheilbar"? OR SHG="nichtheilbar"?)) OR FT=nichtheilbar?) OR TI=nichtheilbar?	0
25	((((CT D "nicht heilbar"? OR UT="nicht heilbar"? OR IT="nicht heilbar"? OR SH="nicht heilbar"?)) OR (CTG D "nicht heilbar"? OR UTG="nicht heilbar"? OR ITG="nicht heilbar"? OR SHG="nicht heilbar"?)) OR FT=nicht heilbar?) OR TI=nicht heilbar?	1
26	((((CT D "austherapiert"? OR UT="austherapiert"? OR IT="austherapiert"? OR SH="austherapiert"?)) OR (CTG D "austherapiert"? OR UTG="austherapiert"? OR ITG="austherapiert"? OR SHG="austherapiert"?)) OR FT=austherapiert?) OR TI=austherapiert?	5
27	((((CT D "incurabl"? OR UT="incurabl"? OR IT="incurabl"? OR SH="incurabl"?)) OR (CTG D "incurabl"? OR UTG="incurabl"? OR ITG="incurabl"? OR SHG="incurabl"?)) OR FT=incurabl?) OR TI=incurabl?	5924

28	((((CT D "uncurabl"? OR UT="uncurabl"? OR IT="uncurabl"? OR SH="uncurabl"?)) OR (CTG D "uncurabl"? OR UTG="uncurabl"? OR ITG="uncurabl"? OR SHG="uncurabl"?)) OR FT=uncurabl?) OR TI=uncurabl?	47
29	((((CT D "no#" curabl"? OR UT="no#" curabl"? OR IT="no#" curabl"? OR SH="no#" curabl"?)) OR (CTG D "no#" curabl"? OR UTG="no#" curabl"? OR ITG="no#" curabl"? OR SHG="no#" curabl"?)) OR FT=no# curabl?) OR TI=no# curabl?	383
30	((((CT D "no#"curabl"? OR UT="no#"curabl"? OR IT="no#"curabl"? OR SH="no#"curabl"?)) OR (CTG D "no#"curabl"? OR UTG="no#"curabl"? OR ITG="no#"curabl"? OR SHG="no#"curabl"?)) OR FT=no#curabl?) OR TI=no#curabl?	59
31	((((CT D "no#" healabl"? OR UT="no#" healabl"? OR IT="no#" healabl"? OR SH="no#" healabl"?)) OR (CTG D "no#" healabl"? OR UTG="no#" healabl"? OR ITG="no#" healabl"? OR SHG="no#" healabl"?)) OR FT=no# healabl?) OR TI=no# healabl?	4
32	((((CT D "no#"healabl"? OR UT="no#"healabl"? OR IT="no#"healabl"? OR SH="no#"healabl"?)) OR (CTG D "no#"healabl"? OR UTG="no#"healabl"? OR ITG="no#"healabl"? OR SHG="no#"healabl"?)) OR FT=no#healabl?) OR TI=no#healabl?	2
33	((((CT D "irremediabl"? OR UT="irremediabl"? OR IT="irremediabl"? OR SH="irremediabl"?)) OR (CTG D "irremediabl"? OR UTG="irremediabl"? OR ITG="irremediabl"? OR SHG="irremediabl"?)) OR FT=irremediabl?) OR TI=irremediabl?	130
34	((((CT D "immedicabl"? OR UT="immedicabl"? OR IT="immedicabl"? OR SH="immedicabl"?)) OR (CTG D "immedicabl"? OR UTG="immedicabl"? OR ITG="immedicabl"? OR SHG="immedicabl"?)) OR FT=immedicabl?) OR TI=immedicabl?	2
35	((((CT D "remediless"? OR UT="remediless"? OR IT="remediless"? OR SH="remediless"?)) OR (CTG D "remediless"? OR UTG="remediless"? OR ITG="remediless"? OR SHG="remediless"?)) OR FT=remediless?) OR TI=remediless?	1
36	((((CT D "terminal"? ill"? OR UT="terminal"? ill"? OR IT="terminal"? ill"? OR SH="terminal"? ill"?)) OR (CTG D "terminal"? ill"? OR UTG="terminal"? ill"? OR ITG="terminal"? ill"? OR SHG="terminal"? ill"?)) OR FT=terminal? ill?) OR TI=terminal? ill?	9412
37	((((CT D "past cure" OR UT="past cure" OR IT="past cure" OR SH="past cure")) OR (CTG D "past cure" OR UTG="past cure" OR ITG="past cure" OR SHG="past cure")) OR FT=past cure) OR TI=past cure	2
38	((((CT D "unheilbar"? OR UT="unheilbar"? OR IT="unheilbar"? OR SH="unheilbar"?)) OR (CTG D "unheilbar"? OR UTG="unheilbar"? OR ITG="unheilbar"? OR SHG="unheilbar"?)) OR FT=unheilbar?) OR TI=unheilbar?	5143

39	((((CT D "re#"idi"? OR UT="re#"idi"? OR IT="re#"idi"? OR SH="re#"idi"?)) OR (CTG D "re#"idi"? OR UTG="re#"idi"? OR ITG="re#"idi"? OR SHG="re#"idi"?)) OR FT=re#idi?) OR TI=re#idi?	178547
40	((((CT D "re#"rudes"? OR UT="re#"rudes"? OR IT="re#"rudes"? OR SH="re#"rudes"?)) OR (CTG D "re#"rudes"? OR UTG="re#"rudes"? OR ITG="re#"rudes"? OR SHG="re#"rudes"?)) OR FT=re#rudes?) OR TI=re#rudes?	153796
41	((((CT D "relaps"? OR UT="relaps"? OR IT="relaps"? OR SH="relaps"?)) OR (CTG D "relaps"? OR UTG="relaps"? OR ITG="relaps"? OR SHG="relaps"?)) OR FT=relaps?) OR TI=relaps?	241335
42	((((CT D "re#"urr"? OR UT="re#"urr"? OR IT="re#"urr"? OR SH="re#"urr"?)) OR (CTG D "re#"urr"? OR UTG="re#"urr"? OR ITG="re#"urr"? OR SHG="re#"urr"?)) OR FT=re#urr?) OR TI=re#urr?	602652
43	((((CT D "infiltrati"? OR UT="infiltrati"? OR IT="infiltrati"? OR SH="infiltrati"?)) OR (CTG D "infiltrati"? OR UTG="infiltrati"? OR ITG="infiltrati"? OR SHG="infiltrati"?)) OR FT=infiltrati?) OR TI=infiltrati?	124822
44	((((CT D "infiltrier"? OR UT="infiltrier"? OR IT="infiltrier"? OR SH="infiltrier"?)) OR (CTG D "infiltrier"? OR UTG="infiltrier"? OR ITG="infiltrier"? OR SHG="infiltrier"?)) OR FT=infiltrier?) OR TI=infiltrier?	14454
45	((((CT D "destru#"tiv"? OR UT="destru#"tiv"? OR IT="destru#"tiv"? OR SH="destru#"tiv"?)) OR (CTG D "destru#"tiv"? OR UTG="destru#"tiv"? OR ITG="destru#"tiv"? OR SHG="destru#"tiv"?)) OR FT=destru#tiv?) OR TI=destru#tiv?	21916
46	((((CT D "destruier"? OR UT="destruier"? OR IT="destruier"? OR SH="destruier"?)) OR (CTG D "destruier"? OR UTG="destruier"? OR ITG="destruier"? OR SHG="destruier"?)) OR FT=destruier?) OR TI=destruier?	73
47	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	472247
48	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	5559
49	((((CT D "fortschreitend"? OR UT="fortschreitend"? OR IT="fortschreitend"? OR SH="fortschreitend"?)) OR (CTG D "fortschreitend"? OR UTG="fortschreitend"? OR ITG="fortschreitend"? OR SHG="fortschreitend"?)) OR FT=fortschreitend?) OR TI=fortschreitend?	71

50	((((CT D "invasiv"? OR UT="invasiv"? OR IT="invasiv"? OR SH="invasiv"?) OR (CTG D "invasiv"? OR UTG="invasiv"? OR ITG="invasiv"? OR SHG="invasiv"?) OR FT=invasiv?) OR TI=invasiv?)	267913
51	((((CT D "aggressiv"? OR UT="aggressiv"? OR IT="aggressiv"? OR SH="aggressiv"?) OR (CTG D "aggressiv"? OR UTG="aggressiv"? OR ITG="aggressiv"? OR SHG="aggressiv"?) OR FT=aggressiv?) OR TI=aggressiv?)	115576
52	((((CT D "exophyti"? OR UT="exophyti"? OR IT="exophyti"? OR SH="exophyti"?) OR (CTG D "exophyti"? OR UTG="exophyti"? OR ITG="exophyti"? OR SHG="exophyti"?) OR FT=exophyti?) OR TI=exophyti?)	2049
53	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52	1567307
54	((((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care"?) OR (CTG D "best supportive care" OR UTG="best supportive care" OR ITG="best supportive care" OR SHG="best supportive care"?) OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	1023
55	((((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care"?) OR (CTG D "best care" OR UTG="best care" OR ITG="best care" OR SHG="best care"?) OR FT=best care) OR TI=best care	660
56	((((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti"?) OR (CTG D "supporti"? OR UTG="supporti"? OR ITG="supporti"? OR SHG="supporti"?) OR FT=supporti?) OR TI=supporti?)	166079
57	((((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap"?) OR (CTG D "supporti"? therap"? OR UTG="supporti"? therap"? OR ITG="supporti"? therap"? OR SHG="supporti"? therap"?) OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?)	3124
58	((((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ"?) OR (CTG D "palliativ"? OR UTG="palliativ"? OR ITG="palliativ"? OR SHG="palliativ"?) OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?)	89874
59	((((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu"?) OR (CTG D "rescu"? OR UTG="rescu"? OR ITG="rescu"? OR SHG="rescu"?) OR FT=rescu?) OR TI=rescu?)	54257
60	((((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap"?) OR (CTG D "symptomati"? therap"? OR UTG="symptomati"? therap"? OR ITG="symptomati"? therap"? OR SHG="symptomati"? therap"?) OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?)	1451

61	((((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care")) OR (CTG D "symptomati"? care" OR UTG="symptomati"? care" OR ITG="symptomati"? care" OR SHG="symptomati"? care))) OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	111
62	((((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege")) OR (CTG D "symptomati"? pflege" OR UTG="symptomati"? pflege" OR ITG="symptomati"? pflege" OR SHG="symptomati"? pflege))) OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege	0
63	((((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care")) OR (CTG D "supporti"? care" OR UTG="supporti"? care" OR ITG="supporti"? care" OR SHG="supporti"? care))) OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	8225
64	((((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege")) OR (CTG D "supporti"? pflege" OR UTG="supporti"? pflege" OR ITG="supporti"? pflege" OR SHG="supporti"? pflege))) OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege	1
65	((((CT D "optim"? therap"? OR UT="optim"? therap"? OR IT="optim"? therap"? OR SH="optim"? therap"?)) OR (CTG D "optim"? therap"? OR UTG="optim"? therap"? OR ITG="optim"? therap"? OR SHG="optim"? therap"?)) OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?	5922
66	((((CT D "optim"? care" OR UT="optim"? care" OR IT="optim"? care" OR SH="optim"? care")) OR (CTG D "optim"? care" OR UTG="optim"? care" OR ITG="optim"? care" OR SHG="optim"? care))) OR FT=optim? care) OR TI=optim? care	2591
67	((((CT D "optim"? pflege" OR UT="optim"? pflege" OR IT="optim"? pflege" OR SH="optim"? pflege")) OR (CTG D "optim"? pflege" OR UTG="optim"? pflege" OR ITG="optim"? pflege" OR SHG="optim"? pflege))) OR FT=optim? Pflege) OR TI=optim? pflege	1
68	((((CT D "palliativ"? therap"? OR UT="palliativ"? therap"? OR IT="palliativ"? therap"? OR SH="palliativ"? therap"?)) OR (CTG D "palliativ"? therap"? OR UTG="palliativ"? therap"? OR ITG="palliativ"? therap"? OR SHG="palliativ"? therap"?)) OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	38841
69	((((CT D "palliativ"? care" OR UT="palliativ"? care" OR IT="palliativ"? care" OR SH="palliativ"? care")) OR (CTG D "palliativ"? care" OR UTG="palliativ"? care" OR ITG="palliativ"? care" OR SHG="palliativ"? care))) OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	41970

70	((((CT D "palliativ"? pflege" OR UT="palliativ"? pflege" OR IT="palliativ"? pflege" OR SH="palliativ"? pflege") OR (CTG D "palliativ"? pflege" OR UTG="palliativ"? pflege" OR ITG="palliativ"? pflege" OR SHG="palliativ"? pflege")) OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	8
71	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70	316763
72	15 AND 53	4762
73	71 AND 72	83
74	73 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH; SPANISH) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	78

Datenbankname EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment 1947 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47 EA08	27870911
2	((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR FT=bcc) OR TI=bcc	4615
3	((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom?") OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	21217
4	((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom?") OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	83
5	((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom?") OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	23447
6	((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs?") OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	1
7	((CT D "basal"? " #"ell ca"? OR UT="basal"? " #"ell ca"? OR IT="basal"? " #"ell ca"? OR SH="basal"? " #"ell ca?") OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?	23579
8	((CT D "basal"? " #"ell epitheliom"? OR UT="basal"? " #"ell epitheliom"? OR IT="basal"? " #"ell epitheliom"? OR SH="basal"? " #"ell epitheliom?") OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?	21190
9	((CT D "basal"? " #"ell neoplas"? OR UT="basal"? " #"ell neoplas"? OR IT="basal"? " #"ell neoplas"? OR SH="basal"? " #"ell neoplas?") OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?	21

10	((CT D "basal"? "ell tumor"? OR UT="basal"? "ell tumor"? OR IT="basal"? "ell tumor"? OR SH="basal"? "ell tumor"? OR FT=basal? #ell tumor?) OR TI=basal? #ell tumor?)	21117
11	((CT D "rodent ul"? "er"? OR UT="rodent ul"? "er"? OR IT="rodent ul"? "er"? OR SH="rodent ul"? "er"? OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?)	435
12	((CT D "rodent ul"? "us" OR UT="rodent ul"? "us" OR IT="rodent ul"? "us" OR SH="rodent ul"? "us") OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((CT D "ul"? "us terebran"? OR UT="ul"? "us terebran"? OR IT="ul"? "us terebran"? OR SH="ul"? "us terebran"? OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?)	27
14	((CT D "ul"? "er"? " terebran"? OR UT="ul"? "er"? " terebran"? OR IT="ul"? "er"? " terebran"? OR SH="ul"? "er"? " terebran"? OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?)	4
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	25367
16	((CT D "nichtoperab"? OR UT="nichtoperab"? OR IT="nichtoperab"? OR SH="nichtoperab"? OR FT=nichtoperab?) OR TI=nichtoperab?)	2
17	((CT D "nicht operab"? OR UT="nicht operab"? OR IT="nicht operab"? OR SH="nicht operab"? OR FT=nicht operab?) OR TI=nicht operab?)	4
18	((CT D "inoperab"? OR UT="inoperab"? OR IT="inoperab"? OR SH="inoperab"? OR FT=inoperab?) OR TI=inoperab?)	17928
19	((CT D "unoperab"? OR UT="unoperab"? OR IT="unoperab"? OR SH="unoperab"? OR FT=unoperab?) OR TI=unoperab?)	71
20	((CT D "nonoperab"? OR UT="nonoperab"? OR IT="nonoperab"? OR SH="nonoperab"? OR FT=nonoperab?) OR TI=nonoperab?)	137
21	((CT D "no"? " operab"? OR UT="no"? " operab"? OR IT="no"? " operab"? OR SH="no"? " operab"? OR FT=no# operab?) OR TI=no# operab?)	527
22	((CT D "nicht rese"? "tab"? OR UT="nicht rese"? "tab"? OR IT="nicht rese"? "tab"? OR SH="nicht rese"? "tab"? OR FT=nicht rese#tab?) OR TI=nicht rese#tab?)	16
23	((CT D "no"? " rese"? "tab"? OR UT="no"? " rese"? "tab"? OR IT="no"? " rese"? "tab"? OR SH="no"? " rese"? "tab"? OR FT=no# rese#tab?) OR TI=no# rese#tab?)	1761
24	((CT D "nichtheilbar"? OR UT="nichtheilbar"? OR IT="nichtheilbar"? OR SH="nichtheilbar"? OR FT=nichtheilbar?) OR TI=nichtheilbar?)	0
25	((CT D "nicht heilbar"? OR UT="nicht heilbar"? OR IT="nicht heilbar"? OR SH="nicht heilbar"? OR FT=nicht heilbar?) OR TI=nicht heilbar?)	3
26	((CT D "austherapiert"? OR UT="austherapiert"? OR IT="austherapiert"? OR SH="austherapiert"? OR FT=austherapiert?) OR TI=austherapiert?)	11

27	((CT D "incurabl"? OR UT="incurabl"? OR IT="incurabl"? OR SH="incurabl"?) OR FT=incurabl?) OR TI=incurabl?	8744
28	((CT D "uncurabl"? OR UT="uncurabl"? OR IT="uncurabl"? OR SH="uncurabl"?) OR FT=uncurabl?) OR TI=uncurabl?	86
29	((CT D "no#" curabl"? OR UT="no#" curabl"? OR IT="no#" curabl"? OR SH="no#" curabl"?) OR FT=no# curabl?) OR TI=no# curabl?	529
30	((CT D "no#"curabl"? OR UT="no#"curabl"? OR IT="no#"curabl"? OR SH="no#"curabl"?) OR FT=no#curabl?) OR TI=no#curabl?	72
31	((CT D "no#" healabl"? OR UT="no#" healabl"? OR IT="no#" healabl"? OR SH="no#" healabl"?) OR FT=no# healabl?) OR TI=no# healabl?	5
32	((CT D "no#"healabl"? OR UT="no#"healabl"? OR IT="no#"healabl"? OR SH="no#"healabl"?) OR FT=no#healabl?) OR TI=no#healabl?	4
33	((CT D "irremediabl"? OR UT="irremediabl"? OR IT="irremediabl"? OR SH="irremediabl"?) OR FT=irremediabl?) OR TI=irremediabl?	233
34	((CT D "immedicabl"? OR UT="immedicabl"? OR IT="immedicabl"? OR SH="immedicabl"?) OR FT=immedicabl?) OR TI=immedicabl?	3
35	((CT D "remediless"? OR UT="remediless"? OR IT="remediless"? OR SH="remediless"?) OR FT=remediless?) OR TI=remediless?	1
36	((CT D "terminal"? " ill"? OR UT="terminal"? " ill"? OR IT="terminal"? " ill"? OR SH="terminal"? " ill"?) OR FT=terminal? ill?) OR TI=terminal? ill?	13394
37	((CT D "past cure" OR UT="past cure" OR IT="past cure" OR SH="past cure") OR FT=past cure) OR TI=past cure	2
38	((CT D "unheilbar"? OR UT="unheilbar"? OR IT="unheilbar"? OR SH="unheilbar"?) OR FT=unheilbar?) OR TI=unheilbar?	101
39	((CT D "re#"idi"? OR UT="re#"idi"? OR IT="re#"idi"? OR SH="re#"idi"?) OR FT=re#idi?) OR TI=re#idi?	93280
40	((CT D "re#"rudes"? OR UT="re#"rudes"? OR IT="re#"rudes"? OR SH="re#"rudes"?) OR FT=re#rudes?) OR TI=re#rudes?	3729
41	((CT D "relaps"? OR UT="relaps"? OR IT="relaps"? OR SH="relaps"?) OR FT=relaps?) OR TI=relaps?	332418
42	((CT D "re#"urr"? OR UT="re#"urr"? OR IT="re#"urr"? OR SH="re#"urr"?) OR FT=re#urr?) OR TI=re#urr?	935747
43	((CT D "infiltrati"? OR UT="infiltrati"? OR IT="infiltrati"? OR SH="infiltrati"?) OR FT=infiltrati?) OR TI=infiltrati?	175712
44	((CT D "infiltrier"? OR UT="infiltrier"? OR IT="infiltrier"? OR SH="infiltrier"?) OR FT=infiltrier?) OR TI=infiltrier?	92
45	((CT D "destru#"tiv"? OR UT="destru#"tiv"? OR IT="destru#"tiv"? OR SH="destru#"tiv"?) OR FT=destru#tiv?) OR TI=destru#tiv?	30065
46	((CT D "destruier"? OR UT="destruier"? OR IT="destruier"? OR SH="destruier"?) OR FT=destruier?) OR TI=destruier?	99
47	((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	1458243

48	((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten?") OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	1775
49	((CT D "fortschreitend"? OR UT="fortschreitend"? OR IT="fortschreitend"? OR SH="fortschreitend?") OR FT=fortschreitend?) OR TI=fortschreitend?	94
50	((CT D "invasiv"? OR UT="invasiv"? OR IT="invasiv"? OR SH="invasiv?") OR FT=invasiv?) OR TI=invasiv?	367010
51	((CT D "aggressiv"? OR UT="aggressiv"? OR IT="aggressiv"? OR SH="aggressiv?") OR FT=aggressiv?) OR TI=aggressiv?	195965
52	((CT D "exophyti"? OR UT="exophyti"? OR IT="exophyti"? OR SH="exophyti?") OR FT=exophyti?) OR TI=exophyti?	2775
53	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52	2992747
54	((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care") OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	1712
55	((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care") OR FT=best care) OR TI=best care	852
56	((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti?") OR FT=supporti?) OR TI=supporti?	163696
57	((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap?") OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?	4589
58	((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ?") OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?	83293
59	((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu?") OR FT=rescu?) OR TI=rescu?	74258
60	((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap?") OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?	2340
61	((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care") OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	145
62	((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege") OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege	0
63	((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care") OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	11851
64	((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege") OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege	1

65	((CT D "optim"?" therap"?" OR UT="optim"?" therap"?" OR IT="optim"?" therap"?" OR SH="optim"?" therap"?) OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?	8191
66	((CT D "optim"?" care" OR UT="optim"?" care" OR IT="optim"?" care" OR SH="optim"?" care") OR FT=optim? care) OR TI=optim? care	3487
67	((CT D "optim"?" pflege" OR UT="optim"?" pflege" OR IT="optim"?" pflege" OR SH="optim"?" pflege") OR FT=optim? pflege) OR TI=optim? pflege	1
68	((CT D "palliativ"?" therap"?" OR UT="palliativ"?" therap"?" OR IT="palliativ"?" therap"?" OR SH="palliativ"?" therap"?) OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	60973
69	((CT D "palliativ"?" care" OR UT="palliativ"?" care" OR IT="palliativ"?" care" OR SH="palliativ"?" care") OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	62966
70	((CT D "palliativ"?" pflege" OR UT="palliativ"?" pflege" OR IT="palliativ"?" pflege" OR SH="palliativ"?" pflege") OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	8
71	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70	330612
72	15 AND 53	7856
73	71 AND 72	191
74	73 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH; SPANISH) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	181

b. mBCC

Datenbankname	Cochrane-Datenbanken (CDSR, CDAR, CCTR, INAHTA, NHSEED)
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR): 1948 bis aktuell Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): 1995 bis aktuell Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR): 2002 bis aktuell Health Technology Assessment Database (INAHTA): 2003 bis aktuell NHS Economic Evaluation Database (NHSEED): 1995 bis aktuell
Suchfilter	Keiner verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	761348

2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc")) OR FT=bcc) OR TI=bcc	105
3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	2
4	((((CT D "basal"#ell"#ar"#inom"? OR UT="basal"#ell"#ar"#inom"? OR IT="basal"#ell"#ar"#inom"? OR SH="basal"#ell"#ar"#inom"?) OR (CTG D "basal"#ell"#ar"#inom"? OR UTG="basal"#ell"#ar"#inom"? OR ITG="basal"#ell"#ar"#inom"? OR SHG="basal"#ell"#ar"#inom"?) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	2
5	((((CT D "basal "#ell "#ar"#inom"? OR UT="basal "#ell "#ar"#inom"? OR IT="basal "#ell "#ar"#inom"? OR SH="basal "#ell "#ar"#inom"?) OR (CTG D "basal "#ell "#ar"#inom"? OR UTG="basal "#ell "#ar"#inom"? OR ITG="basal "#ell "#ar"#inom"? OR SHG="basal "#ell "#ar"#inom"?) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	305
6	((((CT D "basal"#ell"#rebs"? OR UT="basal"#ell"#rebs"? OR IT="basal"#ell"#rebs"? OR SH="basal"#ell"#rebs"?) OR (CTG D "basal"#ell"#rebs"? OR UTG="basal"#ell"#rebs"? OR ITG="basal"#ell"#rebs"? OR SHG="basal"#ell"#rebs"?) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	0
7	((((CT D "basal"? "#ell ca"? OR UT="basal"? "#ell ca"? OR IT="basal"? "#ell ca"? OR SH="basal"? "#ell ca"?) OR (CTG D "basal"? "#ell ca"? OR UTG="basal"? "#ell ca"? OR ITG="basal"? "#ell ca"? OR SHG="basal"? "#ell ca"?) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?	306
8	((((CT D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UT="basal"? "#ell epitheliom"? OR IT="basal"? "#ell epitheliom"? OR SH="basal"? "#ell epitheliom"?) OR (CTG D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UTG="basal"? "#ell epitheliom"? OR ITG="basal"? "#ell epitheliom"? OR SHG="basal"? "#ell epitheliom"?) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?	200
9	((((CT D "basal"? "#ell neoplas"? OR UT="basal"? "#ell neoplas"? OR IT="basal"? "#ell neoplas"? OR SH="basal"? "#ell neoplas"?) OR (CTG D "basal"? "#ell neoplas"? OR UTG="basal"? "#ell neoplas"? OR ITG="basal"? "#ell neoplas"? OR SHG="basal"? "#ell neoplas"?) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?	200

10	((((CT D "basal"? "#ell tumor"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumor"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumor"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumor"#r"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell tumor"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumor"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumor"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumor"#r"?)) OR FT=basal? #ell tumor#r?) OR TI=basal? #ell tumor#r?	1
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er"?)) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er"?)) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?	204
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul#us) OR TI=rodent ul#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran"?)) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran"?)) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?	0
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran"?)) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran"?)) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?	0
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	323
16	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	12609
17	((((CT D "dissemin"? OR UT="dissemin"? OR IT="dissemin"? OR SH="dissemin"?)) OR (CTG D "dissemin"? OR UTG="dissemin"? OR ITG="dissemin"? OR SHG="dissemin"?)) OR FT=dissemin?) OR TI=dissemin?	4893
18	(((((CT D "filiae" OR UT="filiae" OR IT="filiae" OR SH="filiae") OR (CTG D "filiae" OR UTG="filiae" OR ITG="filiae" OR SHG="filiae")) OR (CTG D "filiä" OR UTG="filiä" OR ITG="filiä" OR SHG="filiä")) OR FT=filiae) OR TI=filiae	0
19	((((CT D "filia" OR UT="filia" OR IT="filia" OR SH="filia") OR (CTG D "filia" OR UTG="filia" OR ITG="filia" OR SHG="filia")) OR FT=filia) OR TI=filia	0
20	((((CT D "in-transit"? OR UT="in-transit"? OR IT="in-transit"? OR SH="in-transit"?)) OR (CTG D "in-transit"? OR UTG="in-transit"? OR ITG="in-transit"? OR SHG="in-transit"?)) OR FT=in-transit?) OR TI=in-transit?	1986

21	((((CT D "in transit"? OR UT="in transit"? OR IT="in transit"? OR SH="in transit"?) OR (CTG D "in transit"? OR UTG="in transit"? OR ITG="in transit"? OR SHG="in transit"?) OR FT=in transit?) OR TI=in transit?)	1986
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	19122
23	((((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care") OR (CTG D "best supportive care" OR UTG="best supportive care" OR ITG="best supportive care" OR SHG="best supportive care"?) OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	326
24	((((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care") OR (CTG D "best care" OR UTG="best care" OR ITG="best care" OR SHG="best care"?) OR FT=best care) OR TI=best care	21
25	((((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti"?) OR (CTG D "supporti"? OR UTG="supporti"? OR ITG="supporti"? OR SHG="supporti"?) OR FT=supporti?) OR TI=supporti?)	6899
26	((((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap"?) OR (CTG D "supporti"? therap"? OR UTG="supporti"? therap"? OR ITG="supporti"? therap"? OR SHG="supporti"? therap"?) OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?)	414
27	((((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ"?) OR (CTG D "palliativ"? OR UTG="palliativ"? OR ITG="palliativ"? OR SHG="palliativ"?) OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?)	2545
28	((((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu"?) OR (CTG D "rescu"? OR UTG="rescu"? OR ITG="rescu"? OR SHG="rescu"?) OR FT=rescu?) OR TI=rescu?)	4376
29	((((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap"?) OR (CTG D "symptomati"? therap"? OR UTG="symptomati"? therap"? OR ITG="symptomati"? therap"? OR SHG="symptomati"? therap"?) OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?)	116
30	((((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care") OR (CTG D "symptomati"? care" OR UTG="symptomati"? care" OR ITG="symptomati"? care" OR SHG="symptomati"? care"?) OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	4
31	((((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege"?) OR (CTG D "symptomati"? pflege" OR UTG="symptomati"? pflege" OR ITG="symptomati"? pflege" OR SHG="symptomati"? pflege"?) OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege	0

32	((((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care")) OR (CTG D "supporti"? care" OR UTG="supporti"? care" OR ITG="supporti"? care" OR SHG="supporti"? care))) OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	1002
33	((((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege")) OR (CTG D "supporti"? pflege" OR UTG="supporti"? pflege" OR ITG="supporti"? pflege" OR SHG="supporti"? pflege))) OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege	0
34	((((CT D "optim"? therap"? OR UT="optim"? therap"? OR IT="optim"? therap"? OR SH="optim"? therap"?)) OR (CTG D "optim"? therap"? OR UTG="optim"? therap"? OR ITG="optim"? therap"? OR SHG="optim"? therap"?)) OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?	398
35	((((CT D "optim"? care" OR UT="optim"? care" OR IT="optim"? care" OR SH="optim"? care")) OR (CTG D "optim"? care" OR UTG="optim"? care" OR ITG="optim"? care" OR SHG="optim"? care))) OR FT=optim? care) OR TI=optim? care	62
36	((((CT D "optim"? pflege" OR UT="optim"? pflege" OR IT="optim"? pflege" OR SH="optim"? pflege")) OR (CTG D "optim"? pflege" OR UTG="optim"? pflege" OR ITG="optim"? pflege" OR SHG="optim"? pflege))) OR FT=optim? Pflege) OR TI=optim? pflege	0
37	((((CT D "palliativ"? therap"? OR UT="palliativ"? therap"? OR IT="palliativ"? therap"? OR SH="palliativ"? therap"?)) OR (CTG D "palliativ"? therap"? OR UTG="palliativ"? therap"? OR ITG="palliativ"? therap"? OR SHG="palliativ"? therap"?)) OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	1465
38	((((CT D "palliativ"? care" OR UT="palliativ"? care" OR IT="palliativ"? care" OR SH="palliativ"? care")) OR (CTG D "palliativ"? care" OR UTG="palliativ"? care" OR ITG="palliativ"? care" OR SHG="palliativ"? care))) OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	1679
39	((((CT D "palliativ"? pflege" OR UT="palliativ"? pflege" OR IT="palliativ"? pflege" OR SH="palliativ"? pflege")) OR (CTG D "palliativ"? pflege" OR UTG="palliativ"? pflege" OR ITG="palliativ"? pflege" OR SHG="palliativ"? pflege))) OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	0
40	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	14057
41	15 AND 22	17
42	40 AND 41	1

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment 1960 bis aktuell
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22873850
2	((((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR (CTG D "bcc" OR UTG="bcc" OR ITG="bcc" OR SHG="bcc"))) OR FT=bcc) OR TI=bcc	4021
3	((((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?) OR (CTG D "basaliom"? OR UTG="basaliom"? OR ITG="basaliom"? OR SHG="basaliom"?) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?)	13904
4	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?)	13810
5	((((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UTG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR ITG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SHG="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?)	16338
6	((((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?) OR (CTG D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UTG="basal"#"ell"#"rebs"? OR ITG="basal"#"ell"#"rebs"? OR SHG="basal"#"ell"#"rebs"?) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?)	14917
7	((((CT D "basal"? " #"ell ca"? OR UT="basal"? " #"ell ca"? OR IT="basal"? " #"ell ca"? OR SH="basal"? " #"ell ca"?) OR (CTG D "basal"? " #"ell ca"? OR UTG="basal"? " #"ell ca"? OR ITG="basal"? " #"ell ca"? OR SHG="basal"? " #"ell ca"?) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?)	17411

8	((((CT D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UT="basal"? "#ell epitheliom"? OR IT="basal"? "#ell epitheliom"? OR SH="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell epitheliom"? OR UTG="basal"? "#ell epitheliom"? OR ITG="basal"? "#ell epitheliom"? OR SHG="basal"? "#ell epitheliom"?)) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?	13940
9	((((CT D "basal"? "#ell neoplas"? OR UT="basal"? "#ell neoplas"? OR IT="basal"? "#ell neoplas"? OR SH="basal"? "#ell neoplas"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell neoplas"? OR UTG="basal"? "#ell neoplas"? OR ITG="basal"? "#ell neoplas"? OR SHG="basal"? "#ell neoplas"?)) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?	14921
10	((((CT D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR IT="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SH="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR (CTG D "basal"? "#ell tumo"#r"? OR UTG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR ITG="basal"? "#ell tumo"#r"? OR SHG="basal"? "#ell tumo"#r"?)) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?	139
11	((((CT D "rodent ul"#er"? OR UT="rodent ul"#er"? OR IT="rodent ul"#er"? OR SH="rodent ul"#er"?)) OR (CTG D "rodent ul"#er"? OR UTG="rodent ul"#er"? OR ITG="rodent ul"#er"? OR SHG="rodent ul"#er"?)) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?	13920
12	((((CT D "rodent ul"#us" OR UT="rodent ul"#us" OR IT="rodent ul"#us" OR SH="rodent ul"#us")) OR (CTG D "rodent ul"#us" OR UTG="rodent ul"#us" OR ITG="rodent ul"#us" OR SHG="rodent ul"#us")) OR FT=rodent ul"#us) OR TI=rodent ul"#us	0
13	((((CT D "ul"#us terebran"? OR UT="ul"#us terebran"? OR IT="ul"#us terebran"? OR SH="ul"#us terebran"?)) OR (CTG D "ul"#us terebran"? OR UTG="ul"#us terebran"? OR ITG="ul"#us terebran"? OR SHG="ul"#us terebran"?)) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?	9
14	((((CT D "ul"#er"? terebran"? OR UT="ul"#er"? terebran"? OR IT="ul"#er"? terebran"? OR SH="ul"#er"? terebran"?)) OR (CTG D "ul"#er"? terebran"? OR UTG="ul"#er"? terebran"? OR ITG="ul"#er"? terebran"? OR SHG="ul"#er"? terebran"?)) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?	3
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	19309
16	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	489966

17	((((CT D "dissemin"? OR UT="dissemin"? OR IT="dissemin"? OR SH="dissemin"?)) OR (CTG D "dissemin"? OR UTG="dissemin"? OR ITG="dissemin"? OR SHG="dissemin"?)) OR FT=dissemin?) OR TI=dissemin?	163988
18	(((((CT D "filiae" OR UT="filiae" OR IT="filiae" OR SH="filiae")) OR (CTG D "filiae" OR UTG="filiae" OR ITG="filiae" OR SHG="filiae"))) OR (CTG D "filiä" OR UTG="filiä" OR ITG="filiä" OR SHG="filiä"))) OR FT=filiae) OR TI=filiae	16
19	((((CT D "filia" OR UT="filia" OR IT="filia" OR SH="filia")) OR (CTG D "filia" OR UTG="filia" OR ITG="filia" OR SHG="filia"))) OR FT=filia) OR TI=filia	19
20	((((CT D "in-transit"? OR UT="in-transit"? OR IT="in-transit"? OR SH="in-transit"?)) OR (CTG D "in-transit"? OR UTG="in-transit"? OR ITG="in-transit"? OR SHG="in-transit?")) OR FT=in-transit?) OR TI=in-transit?	292359
21	((((CT D "in transit"? OR UT="in transit"? OR IT="in transit"? OR SH="in transit"?)) OR (CTG D "in transit"? OR UTG="in transit"? OR ITG="in transit"? OR SHG="in transit?")) OR FT=in transit?) OR TI=in transit?	292359
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	917785
23	((((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care")) OR (CTG D "best supportive care" OR UTG="best supportive care" OR ITG="best supportive care" OR SHG="best supportive care"))) OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	1023
24	((((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care")) OR (CTG D "best care" OR UTG="best care" OR ITG="best care" OR SHG="best care"))) OR FT=best care) OR TI=best care	660
25	((((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti"?)) OR (CTG D "supporti"? OR UTG="supporti"? OR ITG="supporti"? OR SHG="supporti?")) OR FT=supporti?) OR TI=supporti?	166079
26	(((((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap?)) OR (CTG D "supporti"? therap"? OR UTG="supporti"? therap"? OR ITG="supporti"? therap"? OR SHG="supporti"? therap?)) OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?	3124
27	((((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ"?)) OR (CTG D "palliativ"? OR UTG="palliativ"? OR ITG="palliativ"? OR SHG="palliativ?")) OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?	89874

28	((((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu"?) OR (CTG D "rescu"? OR UTG="rescu"? OR ITG="rescu"? OR SHG="rescu"?)) OR FT=rescu?) OR TI=rescu?)	54257
29	((((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap"?) OR (CTG D "symptomati"? therap"? OR UTG="symptomati"? therap"? OR ITG="symptomati"? therap"? OR SHG="symptomati"? therap"?) OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?)	1451
30	((((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care") OR (CTG D "symptomati"? care" OR UTG="symptomati"? care" OR ITG="symptomati"? care" OR SHG="symptomati"? care")) OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	111
31	((((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege") OR (CTG D "symptomati"? pflege" OR UTG="symptomati"? pflege" OR ITG="symptomati"? pflege" OR SHG="symptomati"? pflege")) OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege)	0
32	((((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care") OR (CTG D "supporti"? care" OR UTG="supporti"? care" OR ITG="supporti"? care" OR SHG="supporti"? care")) OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	8225
33	((((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege") OR (CTG D "supporti"? pflege" OR UTG="supporti"? pflege" OR ITG="supporti"? pflege" OR SHG="supporti"? pflege")) OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege)	1
34	((((CT D "optim"? therap"? OR UT="optim"? therap"? OR IT="optim"? therap"? OR SH="optim"? therap"?) OR (CTG D "optim"? therap"? OR UTG="optim"? therap"? OR ITG="optim"? therap"? OR SHG="optim"? therap"?) OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?)	5922
35	((((CT D "optim"? care" OR UT="optim"? care" OR IT="optim"? care" OR SH="optim"? care") OR (CTG D "optim"? care" OR UTG="optim"? care" OR ITG="optim"? care" OR SHG="optim"? care")) OR FT=optim? care) OR TI=optim? care)	2591

36	((((CT D "optim"? pflege" OR UT="optim"? pflege" OR IT="optim"? pflege" OR SH="optim"? pflege") OR (CTG D "optim"? pflege" OR UTG="optim"? pflege" OR ITG="optim"? pflege" OR SHG="optim"? pflege"))) OR FT=optim? Pflege) OR TI=optim? pflege	1
37	((((CT D "palliativ"? therap"? OR UT="palliativ"? therap"? OR IT="palliativ"? therap"? OR SH="palliativ"? therap"?) OR (CTG D "palliativ"? therap"? OR UTG="palliativ"? therap"? OR ITG="palliativ"? therap"? OR SHG="palliativ"? therap"?) OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	38841
38	((((CT D "palliativ"? care" OR UT="palliativ"? care" OR IT="palliativ"? care" OR SH="palliativ"? care") OR (CTG D "palliativ"? care" OR UTG="palliativ"? care" OR ITG="palliativ"? care" OR SHG="palliativ"? care"))) OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	41970
39	((((CT D "palliativ"? pflege" OR UT="palliativ"? pflege" OR IT="palliativ"? pflege" OR SH="palliativ"? pflege") OR (CTG D "palliativ"? pflege" OR UTG="palliativ"? pflege" OR ITG="palliativ"? pflege" OR SHG="palliativ"? pflege"))) OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	8
40	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	316763
41	15 AND 22	2839
42	40 AND 41	56
43	42 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH; SPANISH) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	47

Datenbankname EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 03.07.2013 (letzte Aktualisierung)
Zeitsegment 1947 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47 EA08	27870911
2	((CT D "bcc" OR UT="bcc" OR IT="bcc" OR SH="bcc") OR FT=bcc) OR TI=bcc	4615
3	((CT D "basaliom"? OR UT="basaliom"? OR IT="basaliom"? OR SH="basaliom"?) OR FT=basaliom?) OR TI=basaliom?	21217
4	((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal#ell#ar#inom?) OR TI=basal#ell#ar#inom?	83

5	((CT D "basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR UT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR IT="basal"#"ell"#"ar"#"inom"? OR SH="basal"#"ell"#"ar"#"inom"?) OR FT=basal #ell #ar#inom?) OR TI=basal #ell #ar#inom?	23447
6	((CT D "basal"#"ell"#"rebs"? OR UT="basal"#"ell"#"rebs"? OR IT="basal"#"ell"#"rebs"? OR SH="basal"#"ell"#"rebs"?) OR FT=basal#ell#rebs?) OR TI=basal#ell#rebs?	1
7	((CT D "basal"?" #"ell ca"? OR UT="basal"?" #"ell ca"? OR IT="basal"?" #"ell ca"? OR SH="basal"?" #"ell ca"?) OR FT=basal? #ell ca?) OR TI=basal? #ell ca?	23579
8	((CT D "basal"?" #"ell epitheliom"? OR UT="basal"?" #"ell epitheliom"? OR IT="basal"?" #"ell epitheliom"? OR SH="basal"?" #"ell epitheliom"?) OR FT=basal? #ell epitheliom?) OR TI=basal? #ell epitheliom?	21190
9	((CT D "basal"?" #"ell neoplas"? OR UT="basal"?" #"ell neoplas"? OR IT="basal"?" #"ell neoplas"? OR SH="basal"?" #"ell neoplas"?) OR FT=basal? #ell neoplas?) OR TI=basal? #ell neoplas?	21
10	((CT D "basal"?" #"ell tumo"#"r"? OR UT="basal"?" #"ell tumo"#"r"? OR IT="basal"?" #"ell tumo"#"r"? OR SH="basal"?" #"ell tumo"#"r"?) OR FT=basal? #ell tumo#r?) OR TI=basal? #ell tumo#r?	21117
11	((CT D "rodent ul"#"er"? OR UT="rodent ul"#"er"? OR IT="rodent ul"#"er"? OR SH="rodent ul"#"er"?) OR FT=rodent ul#er?) OR TI=rodent ul#er?	435
12	((CT D "rodent ul"#"us" OR UT="rodent ul"#"us" OR IT="rodent ul"#"us" OR SH="rodent ul"#"us") OR FT=rodent ul#"us) OR TI=rodent ul#"us	0
13	((CT D "ul"#"us terebran"? OR UT="ul"#"us terebran"? OR IT="ul"#"us terebran"? OR SH="ul"#"us terebran"?) OR FT=ul#us terebran?) OR TI=ul#us terebran?	27
14	((CT D "ul"#"er"?" terebran"? OR UT="ul"#"er"?" terebran"? OR IT="ul"#"er"?" terebran"? OR SH="ul"#"er"?" terebran"?) OR FT=ul#er? terebran?) OR TI=ul#er? terebran?	4
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	25367
16	((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	537273
17	((CT D "dissemin"? OR UT="dissemin"? OR IT="dissemin"? OR SH="dissemin"?) OR FT=dissemin?) OR TI=dissemin?	310199
18	((CT D "filiae" OR UT="filiae" OR IT="filiae" OR SH="filiae") OR FT=filiae) OR TI=filiae	20
19	((CT D "filia" OR UT="filia" OR IT="filia" OR SH="filia") OR FT=filia) OR TI=filia	34
20	((CT D "in-transit"? OR UT="in-transit"? OR IT="in-transit"? OR SH="in-transit"?) OR FT=in-transit?) OR TI=in-transit?	317750

21	((CT D "in transit"? OR UT="in transit"? OR IT="in transit"? OR SH="in transit?") OR FT=in transit?) OR TI=in transit?	317750
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	1130102
23	((CT D "best supportive care" OR UT="best supportive care" OR IT="best supportive care" OR SH="best supportive care") OR FT=best supportive care) OR TI=best supportive care	1712
24	((CT D "best care" OR UT="best care" OR IT="best care" OR SH="best care") OR FT=best care) OR TI=best care	852
25	((CT D "supporti"? OR UT="supporti"? OR IT="supporti"? OR SH="supporti?") OR FT=supporti?) OR TI=supporti?	163696
26	((CT D "supporti"? therap"? OR UT="supporti"? therap"? OR IT="supporti"? therap"? OR SH="supporti"? therap?") OR FT=supporti? therap?) OR TI=supporti? therap?	4589
27	((CT D "palliativ"? OR UT="palliativ"? OR IT="palliativ"? OR SH="palliativ?") OR FT=palliativ?) OR TI=palliativ?	83293
28	((CT D "rescu"? OR UT="rescu"? OR IT="rescu"? OR SH="rescu?") OR FT=rescu?) OR TI=rescu?	74258
29	((CT D "symptomati"? therap"? OR UT="symptomati"? therap"? OR IT="symptomati"? therap"? OR SH="symptomati"? therap?") OR FT=symptomati? therap?) OR TI=symptomati? therap?	2340
30	((CT D "symptomati"? care" OR UT="symptomati"? care" OR IT="symptomati"? care" OR SH="symptomati"? care") OR FT=symptomati? care) OR TI=symptomati? care	145
31	((CT D "symptomati"? pflege" OR UT="symptomati"? pflege" OR IT="symptomati"? pflege" OR SH="symptomati"? pflege") OR FT=symptomati? pflege) OR TI=symptomati? pflege	0
32	((CT D "supporti"? care" OR UT="supporti"? care" OR IT="supporti"? care" OR SH="supporti"? care") OR FT=supporti? care) OR TI=supporti? care	11851
33	((CT D "supporti"? pflege" OR UT="supporti"? pflege" OR IT="supporti"? pflege" OR SH="supporti"? pflege") OR FT=supporti? pflege) OR TI=supporti? pflege	1
34	((CT D "optim"? therap"? OR UT="optim"? therap"? OR IT="optim"? therap"? OR SH="optim"? therap?") OR FT=optim? therap?) OR TI=optim? therap?	8191
35	((CT D "optim"? care" OR UT="optim"? care" OR IT="optim"? care" OR SH="optim"? care") OR FT=optim? care) OR TI=optim? care	3487
36	((CT D "optim"? pflege" OR UT="optim"? pflege" OR IT="optim"? pflege" OR SH="optim"? pflege") OR FT=optim? pflege) OR TI=optim? pflege	1
37	((CT D "palliativ"? therap"? OR UT="palliativ"? therap"? OR IT="palliativ"? therap"? OR SH="palliativ"? therap?") OR FT=palliativ? therap?) OR TI=palliativ? therap?	60973

38	((CT D "palliativ"?" care" OR UT="palliativ"?" care" OR IT="palliativ"?" care" OR SH="palliativ"?" care") OR FT=palliativ? care) OR TI=palliativ? care	62966
39	((CT D "palliativ"?" pflege" OR UT="palliativ"?" pflege" OR IT="palliativ"?" pflege" OR SH="palliativ"?" pflege") OR FT=palliativ? pflege) OR TI=palliativ? pflege	8
40	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	330612
41	15 AND 22	4113
42	40 AND 41	119
43	42 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH; SPANISH) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	109

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Eine Registersuche nach für die Zusatznutzenbewertung relevanten klinischen Studien zu Vismodegib wurde am 01.07.2013 (Datum der letzten Aktualisierung) gemäß den Vorgaben der VerfO im Internetauftritt des internationalen Studienregisters ClinicalTrials.gov, über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) sowie in der PharmNet.Bund-Suchseite nach klinischen Prüfungen und im Roche-eigenen öffentlichen Studienregister durchgeführt. Die Suche wurde als gemeinsame Recherche nach RCT, nicht randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen konzipiert, d. h., die resultierenden Treffer wurden zur Identifizierung relevanter Studien in den Abschnitten 4.3.1.1.3, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.3.1.3 herangezogen.

Alle identifizierten Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Als für die Zusatznutzenbewertung von Vismodegib gegenüber Best Supportive Care im Anwendungsgebiet relevant eingestufte Studien wurden in den in Abschnitt 4.3.2.3.1 ausführlich dargestellten Studienpool (es konnten weder RCT noch nicht randomisierte kontrollierte Studien als relevant zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden) aufgenommen.

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 01. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie basalioma [condition] AND vismodegib OR erivedge OR GDC-0449 OR GDC0449 OR GDC 0449 OR Ro 5450815 OR RG3616 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer 0

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 01. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie basal cell carcinoma [condition] AND vismodegib OR erivedge OR GDC-0449 OR GDC0449 OR GDC 0449 OR Ro 5450815 OR RG3616 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer 132

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 01. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie basal cell cancer [condition] AND vismodegib OR erivedge OR GDC-0449 OR GDC0449 OR GDC 0449 OR Ro 5450815 OR RG3616 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer 74

* Da die Suchoberfläche des ICTRP-Portals eine kombinierte Suche zu „basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer“ im Suchfeld „condition“ nicht zuließ, wurden die drei Begriffe als separate Suchen durchgeführt und ausgewertet.

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov>
Datum der Suche 01.Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer [Conditions] AND vismodegib OR erivedge OR GDC-0449 OR GDC0449 OR GDC 0449 OR Ro 5450815 OR RG3616 [Interventions] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer 13

Studienregister Roche trials database
Internetadresse <http://www.roche-trials.com/>
Datum der Suche 01. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie Vismodegib OR RG3616 OR GDC-0449 OR Ro5450815 OR Erivedge*
Treffer 11(19)**

* Die Suchbegriffe Vismodegib, Ro5450815 und Erivedge wurden unter dem Suchfeld Product gemeinsam gesucht; RG3616 und GDC-0449 wurden einzeln eingegeben und die erhaltenen Resultate anschließend zusammengefasst

** Roche Trials teilt sich in Protocol und Results Database, daher wurden für acht Studien jeweils zwei Treffer identifiziert.

Studienregister PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 01. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie Vismodegib OR RG3616 OR GDC-0449 OR Ro5450815 OR Erivedge* [Active substance]/[Product name/code]
 Filter: keine verwendet
Treffer 3

* Die Suchbegriffe wurden einzeln eingegeben und die erhaltenen Resultate anschließend zusammengefasst

Zusätzlich wurde eine Suche nach klinischen Studien zum Einsatz von Maßnahmen der Best Supportive Care bei BCC in den gleichen Studienregistern durchgeführt.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie	basalioma[condition] AND best supportive care OR palliative care OR palliative therapy [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer	0

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie	basal cell carcinoma[condition] AND best supportive care OR palliative care OR palliative therapy [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer	82

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie	basalioma[condition] AND best supportive care OR palliative care OR palliative therapy [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
Treffer	43

* Da die Suchoberfläche des ICTRP-Portals eine kombinierte Suche zu „basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer“ im Suchfeld „condition“ nicht zuließ, wurden die drei Begriffe als separate Suchen durchgeführt und ausgewertet.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie	basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer [condition] AND best supportive care OR palliative care OR palliative therapy [intervention] AND ALL studies [recruitment]
Treffer	0

Studienregister PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie FT=best supportive care AND basal cell carcinoma [Medical condition]
Filter: keine verwendet
Treffer 0

Studienregister Roche trials database
Internetadresse <http://www.roche-trials.com/>
Datum der Suche 05. Juli 2013 (letzte Aktualisierung)
Suchstrategie best supportive care
Treffer 0

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-198 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (RCT)

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2180-8	A1: Patienten mit NBCCS; BCC aber weder metastatisch noch lokal fortgeschritten

Tabelle 4-199 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (nicht randomisierte vergleichende Studien)

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-25)
Amaria RN, Bowles DW, Lewis KD, Jimeno A. Vismodegib in basal cell carcinoma. Drugs of Today. 2012;48(7):459-67	A7: Review, keine Primärdaten
Dirix L, Rutten A. Vismodegib: A promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. Future Oncology. 2012;8(8):915-28	A7: Review, keine Primärdaten
Fellner C. Vismodegib (Erivedge) for advanced basal cell carcinoma. P and T. 2012;37(12):670-82.	A7: Review, keine Primärdaten
Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2180-8	A1: Patienten mit NBCCS; BCC aber weder metastatisch noch lokal fortgeschritten

Tabelle 4-200 (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu Vismodegib (weitere Untersuchungen)

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-33)
--------------------	---

Aasi S, Silkiss R, Tang JY, Wyszog A, Liu A, Epstein E, et al. New onset of keratoacanthomas after vismodegib treatment for locally advanced basal cell carcinomas: A report of 2 cases. JAMA Dermatology. 2013;149(2):242-3.	A6: nur Fallbericht; damit geringerer Evidenzgrad als die eingeschlossenen Studien zu Vismodegib
Amaria RN, Bowles DW, Lewis KD, Jimeno A. Vismodegib in basal cell carcinoma. Drugs of Today. 2012;48(7):459-67	A7: Review, keine Primärdaten
Amin SH, Tibes R, Kim JE, Hybarger CP. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. Laryngoscope. 2010;120(12):2456-9	A7: Review, keine Primärdaten
Chang AL, Atwood SX, Tartar DM, Oro AE. Surgical excision after neoadjuvant therapy with vismodegib for a locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin syndrome. JAMA dermatology. 2013 May;149(5):639-41	A6: nur Fallbericht; damit geringerer Evidenzgrad als die eingeschlossenen Studien zu Vismodegib
Dierks C. GDC-0449--targeting the hedgehog signaling pathway. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progrès dans les recherches sur le cancer. 2010;184:235-8	A7: Review, keine Primärdaten
Dirix L, Rutten A. Vismodegib: A promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. Future Oncology. 2012;8(8):915-28	A7: Review, keine Primärdaten
Fellner C. Vismodegib (Erivedge) for advanced basal cell carcinoma. P and T. 2012;37(12):670-82.	A7: Review, keine Primärdaten
Goldberg, L. H., Landau, J. M., Moody, M. N., et al. 2011. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. Archives of dermatology, 147, 839-841	A1: Patienten mit NBCCS; BCC aber weder metastatisch noch lokal fortgeschritten
Iarrobino A, Messina JL, Kudchadkar R, Sondak VK. Emergence of a squamous cell carcinoma phenotype following treatment of metastatic basal cell carcinoma with vismodegib. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 Jul;69(1):e33-4	A6: nur Fallbericht; damit geringerer Evidenzgrad als die eingeschlossenen Studien zu Vismodegib
Keating GM. Vismodegib: In locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. Drugs. 2012;72(11):1535-41	A7: Review, keine Primärdaten
LoRusso PM, Jimeno A, Dy G, Adjei A, Berlin J, Leichman L, et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. Clinical Cancer Research. 2011;17(17):5774-82.	A4: Resultate zu Patienten mit BCC werden nicht separat berichtet.

Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2012;366(23):2180-8	A1: Patienten mit NBCCS; BCC aber weder metastatisch noch lokal fortgeschritten
Thacker CA, Weiss GJ, Tibes R, Blaydorn L, Downhour M, White E, et al. 18-FDG PET/CT assessment of basal cell carcinoma with vismodegib. <i>Cancer medicine</i> . 2012;1(2):230-6.	A7: Sekundärpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Vidal V. Les inhibiteurs de la voie Hedgehog : un espoir pour le traitement des carcinomes basocellulaires. Inhibitors of the Hedgehog signalling pathway: hope for the treatment of basal cell carcinoma. <i>Médecine sciences : M/S</i> . 2010;26(3):231-3.	A7: Sekundärpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Weiss GJ, Tibes R, Blaydorn L, Jameson G, Downhour M, White E, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of vismodegib in two patients with metastatic basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome. <i>Dermatology Reports</i> . 2011;3(3).	A2: falsche Dosierung von Vismodegib (270/300 mg)
Wolfe CM, Green WH, Cagnetta Ab Jr, Hatfield HK. Basal Cell Carcinoma Rebound After Cessation of Vismodegib in a Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome Patient. <i>Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]</i> . 2012	A6: nur Fallbericht; damit geringerer Evidenzgrad als die eingeschlossenen Studien zu Vismodegib

Tabelle 4-201: (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu BSC bei laBCC

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-34)
Archontaki M, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Vassiliadis V, Liapakis IE, Christ H, et al. Giant basal cell carcinoma: Clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. <i>Anticancer Research</i> . 2009;29(7):2655-63	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Ashby, M.A. Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer at a Large Australian Center. <i>Cancer</i> 1989,63:1863-1871	A1: kein laBCC
Bowers B, Basset-Seguín N, Colver G, Finlay AY, Neumann M, Ulrich C, et al. Guideline for the management of basal cell carcinoma. <i>Cesko-Slovenska Dermatologie</i> . 2006;81(2 SUPPL.):2-11	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Brandenberger M, Simoes-Wust AP, Rostock M, Rist L, Saller R, Brandenberger M, et al. An exploratory study on the quality of life and individual coping of cancer patients during mistletoe therapy. <i>Integrative Cancer Therapies</i> . 2012;11(2):90-100	A1: kein laBCC

Combs GF, Clark LC, Turnbull BW. Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium. Biomedical and environmental sciences : BES. 1997;10(2-3):227-34	A1: kein laBCC
Dai B, Kong YY, Ye DW, Xu XW, Yao XD, Zhang SL. Basal cell carcinoma of the scrotum: clinicopathologic analysis of 10 cases. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2012;38(5):783-90	A1: kein laBCC
Donegan WL, Harris P. Regional chemotherapy with combined drugs in cancer of the head and neck. Cancer. 1976;38(4):1479-83.	A1: kein laBCC
Dubas LE, Ingraffea A. Nonmelanoma Skin Cancer. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2013;21(1):43-53.	A2: erwähnt als Behandlungsoption für laBCC nur Vismodegib
Fantini, F. Metastatic Basal Cell Carcinoma With Squamous Differentiation; Arch Dermatol. 2008,144(9):1186-1188	A1: kein laBCC
Farhadi M, Kamrava SK, Behzadi AH, Rafiezadeh P, Asghari A, Rezvan F, et al. The efficacy of photodynamic therapy in treatment of recurrent squamous cell and basal cell carcinoma. Journal of Drugs in Dermatology. 2010;9(2):122-6	A1: kein laBCC
García C. Imiquimod en oncología cutánea. Imiquimod in cutaneous oncology. Dermatologia Revista Mexicana. 2009;53(4):167-72.	A1: kein laBCC
Goode RL, Breitenbach EE, Cox D. Cryosurgical treatment of recurrent head and neck malignancies-a comparative study. The Laryngoscope. 1974;84(11):1950-58	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Hartman R, Hartman S, Green N. Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case. Archives of dermatology. 1986;122(8):912-4	A1: kein laBCC
Honavar SG, Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Jr., Demirci H, Mahmood EZ, et al. Basal cell carcinoma of the eyelid associated with Gorlin-Goltz syndrome. Ophthalmology. 2001;108(6):1115-23	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Karrer S, Szeimies RM, Hohenleutner U, Landthaler M, Karrer S, Szeimies RM, et al. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. American journal of clinical dermatology. 2001;2(4):229-37	A1: kein laBCC
Kaufmann R. Management of epithelial dermatologic neoplasia. Onkologie. 1998;21(1):36-43	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. Survey of ophthalmology. 1993;38(2):169-92	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Mevio N, Bertino G, Occhini A, Scelsi D, Tagliabue M, Mura F, et al. Electrochemotherapy for the treatment of recurrent head and neck cancers: preliminary results. Tumori. 2012;98(3):308-13	A1: kein laBCC

Miller D, Silverstem H, Gacek K. Cryosurgical treatment of carcinoma of the ear. Trans Amer Acad Ophthal Otolaryng. 1972;76(5):1363-7	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010;8(8):836-64	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Moffat FL, Rotstein LE, Calhoun K, Langer JC, Makowka L, Ambus U, et al. Palliation of advanced head and neck cancer with radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 1984;27(1):38-41	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. Dermatology Online Journal. 2013;19(2).	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Moore AR, Willoughby DA. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. International journal of tissue reactions. 1995;17(4):153-6	A1: kein laBCC
Palangie A. LA DERMATOLOGIE DU VIEILLARD. Geriatric dermatology. Concours Medical. 1977;99(35):5061-74.	A1: kein laBCC
Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Clinical research and future challenges. Cancer. 1997;79(12):2282-308.	A1: kein laBCC
Pereyra-Rodríguez J, Bernabew-Wittel J, et al. Pigmented basal cell carcinomas treated with photodynamic therapy. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2009;75(5):530-1	A1: kein laBCC
Rass K, Tilgen W. Treatment of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2008;624:296-318	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Renon C, Le Bihan R, Goguet A. A propos d'un cas d'anastomose palliative sus-aortique pour cancer inextirpable du tiers moyen de l'oesophage thoracique. [Case of palliative sub-aortic anastomosis for inoperable cancer of the middle level of the thoracic esophagus]. Mémoires Académie de chirurgie (France). 1951;77(22-24):684-5.	A1: kein laBCC
Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 2007;80(1):60-6	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Rodríguez-Cuevas S, Barroso-Bravo S, Almanza-Estrada J, Cristóbal-Martínez L, González-Rodríguez E. Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin. Archives of medical research. 2001;32(4):273-6	A1: kein laBCC

Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. <i>Journal of Dermatology</i> . 2011;38(1):97-100	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV</i> . 2004;18(3):334-6	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Sersa, G. Electrochemotherapy of tumours. <i>Current Oncology</i> 2009,16(2)	A1: kein laBCC
Sonntag M, Reifenberger J, Megahed M, Schulte KW. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]. <i>Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete</i> . 2004;55(10):983-5	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Sterenborg H, Robinson DJ. Photodynamic therapy: Clinical applications. <i>EJHP Practice</i> . 2010;16(5):56-8	A1: kein laBCC
Taylor EJ, Golas L, Martel JR, Martel JB. Advanced Basal Cell Carcinoma in a Patient With Schizoaffective Disorder: Constraints and Management. <i>Ophthalmic plastic and reconstructive surgery</i> . 2012.	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Testori A, Tosti G, Martinoli C, Spadola G, Cataldo F, Verrecchia F, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: A novel therapeutic approach. <i>Dermatologic Therapy</i> . 2010;23(6):651-61	A1: kein laBCC
Ugurel S, Enk A. Hauttumoren: Nachsorge, rehabilitation, palliativ- und supportivtherapie Skin cancer: Follow-Up, rehabilitation, palliative and supportive care. <i>JDDG - Journal of the German Society of Dermatology</i> . 2008;6(6):492-500	A1: kein laBCC
Veness MJ. Advanced non-melanoma skin cancers of the head and neck: An overview on management. <i>Cancer Forum</i> . 2006;30(3):195-201.	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Waldow SM, Lobraico RV, Kohler IK, Wallk S, Fritts HT. Photodynamic therapy for treatment of malignant cutaneous lesions. <i>Lasers in surgery and medicine</i> . 1987;7(6):451-6	A1: kein laBCC
Wengler U, Siegfried W. Metastasiertes Basaliom [Metastatic basal cell carcinoma]. <i>Deutsche medizinische Wochenschrift</i> (1946). 1990;115(11):418-21	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen

Tabelle 4-202: (Anhang): im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien/Publicationen aus der Recherche zu BSC bei mBCC

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-36)
Affleck AG, Gore A, Millard LG, Perks AGD, Kulkarni K, Chan S, et al. Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases [11]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007;21(2):262-3	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Anaya F, Plaza J, Sanz-Guajardo D, Luque A, Rengel M, Fernández J, et al. Cancer after renal transplantation. Transplantation Proceedings. 2003;35(2):697-9	A1: kein mBCC
Archontaki M, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Vassiliadis V, Liapakis IE, Christ H, et al. Giant basal cell carcinoma: Clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. Anticancer Research. 2009;29(7):2655-63	A1: kein mBCC
Bryarly RC, Jr., Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 1980;88(1):40-3	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Dai B, Kong YY, Ye DW, Xu XW, Yao XD, Zhang SL. Basal cell carcinoma of the scrotum: clinicopathologic analysis of 10 cases. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2012;38(5):783-90	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Fantini, F. Metastatic Basal Cell Carcinoma With Squamous Differentiation; Arch Dermatol. 2008,144(9):1186-1188	A1: kein mBCC
Ferriols Lisart F, Pitarch Molina J. Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico. Principles of phototherapy and its use in cancer patients. Farmacia Hospitalaria. 2004;28(3):205-13.	A1: kein mBCC
Finan MA, Barre G, Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2003;17(4):609-33	A1: kein mBCC
Guilaine J, Kalis B, Harmel P, Ducrotet J, Pauchet P. A propos des métastases gingivales. [Apropos of gingival metastases]. Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie. 1968;75(3):392-5.	A1: kein mBCC
Hartman R, Hartman S, Green N. Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case. Archives of dermatology. 1986;122(8):912-4	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen

Karrer S, Szeimies RM, Hohenleutner U, Landthaler M, Karrer S, Szeimies RM, et al. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. American journal of clinical dermatology. 2001;2(4):229-37	A1: kein mBCC
Kaufmann R. Management of epithelial dermatologic neoplasia. Onkologie. 1998;21(1):36-43	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Klein E, Burgess GH, Bloch A, et al. The effects of nucleoside analogs on cutaneous neoplasms. Annals of the New York Academy of Sciences. 1975;vol.255:216-24	A1: kein mBCC
Long SD, Kuhn MJ, Wynstra JH, Long SD, Kuhn MJ, Wynstra JH. Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp. Computerized Medical Imaging and Graphics. 1993;17(6):469-71	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. Survey of ophthalmology. 1993;38(2):169-92	A1: kein mBCC
Miller D, Silverstem H, Gacek K. Cryosurgical treatment of carcinoma of the ear. Trans Amer Acad Ophthal Otolaryng. 1972;76(5):1363-7	A1: kein mBCC
Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010;8(8):836-64	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. Dermatology Online Journal. 2013;19(2).	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Nicholson S. Management of metastatic skin cancers in organ transplant recipients. Netherlands: Springer Science and Business Media Netherlands; 2009. 467-81 p	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Pettavel J. Traitement actuel des metastases hepaticues: chirurgie ou chimiotherapie? Current treatment of liver metastases: surgery or chemotherapy? Helvetica chirurgica acta. 1966;33(1):19-27.	A1: kein mBCC
Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 2007;80(1):60-6	A4: keine statistisch verwertbaren Daten
Rodríguez-Cuevas S, Barroso-Bravo S, Almanza-Estrada J, Cristóbal-Martínez L, González-Rodríguez E. Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin. Archives of medical research. 2001;32(4):273-6	A1: kein mBCC
Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. Journal of Dermatology. 2011;38(1):97-100	A4: keine statistisch verwertbaren Daten

Scanlon EF, Volkmer DD, Oviedo MA, et al., Scanlon EF, Volkmer DD, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Journal of Surgical Oncology. 1980;15(2):171-80	A2: keine Darstellung von BSC-Maßnahmen
Shetty MR, Lovel T, Shetty MR, Lovel T. Management of pulmonary metastases [20]. Lancet. 1995;346(8976):709	A1: kein mBCC
Starz H, Seegenschmiedt MH, Ulrich M, Stockfleth E, et al. Seltene Hauttumoren Rare skin tumors. Onkologe. 2009;15(3):292-301	A1: kein mBCC
Testori A, Tosti G, Martinoli C, Spadola G, Cataldo F, Verrecchia F, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: A novel therapeutic approach. Dermatologic Therapy. 2010;23(6):651-61	A1: kein mBCC
Toth, J., Skin Cancer Diagnosis, Treatment, and Prevention Overview, US Pharm. 2008;33(4)(suppl):31-35.	A1: kein mBCC
Ugurel S, Enk A. Hauttumoren: Nachsorge, rehabilitation, palliativ- und supportivtherapie Skin cancer: Follow-Up, rehabilitation, palliative and supportive care. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2008;6(6):492-500	A1: kein mBCC
Veness MJ. Advanced non-melanoma skin cancers of the head and neck: An overview on management. Cancer Forum. 2006;30(3):195-201.	A1: kein mBCC

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-203 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

In Abschnitt 4.3.2.3.1 wurden keine abgebrochenen Studien identifiziert.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.2.3.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-204 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
einarmig, unkontrolliert						
SHH4476g (ERIVANCE)*	ja	ja	nein	ja [9]	ja [63-66]	ja [22]
MO25616 (STEVIE)	nein	ja	nein	nein	ja [74-78]	nein
SHH4437g	nein	ja	nein	nein	ja [70-73]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. *: der final-konfirmatorische Datenschnitt liegt vor; die Studie befindet sich gerade in der Follow-Up Phase.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-205 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 4-205 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die nachfolgenden Tabellen in Anhang 4-F sind nach TREND 2004 ausgefüllt. Diese Vorgaben decken sich nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossievorlage. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib nur einarmige Studien vorliegen.

Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Erste Beobachtungen zur Antitumoraktivität von Vismodegib, einem systemischen Hedgehog-Signalweg-Antagonisten, lieferten bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom eine überzeugende Rationale für die Durchführung weiterer klinischer Studien.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Eine Phase I-Studie (SHH3925g) untersuchte die Antitumoraktivität von Vismodegib bei austerapierten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die in Zusammenhang mit einem aktivierten Hedgehog-Signalweg gesehen werden. Dabei zeigte sich eine überzeugende Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Studie SHH4476g (ERIVANCE) war die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem (zusammenfassend: fortgeschrittenem) Basalzellkarzinom (advanced basal cell carcinoma, aBCC), denen ansonsten derzeit keine standardmäßige und ursächlich wirksame Therapieoption zur Verfügung steht (unmet medical need). Aufgrund der fehlenden Therapieoption wurde die Studie einarmig durchgeführt.</p> <p>Die klinische Studie SHH4476g (ERIVANCE) umfasst die geplante Beurteilung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten über eine im Prüfplan festgelegte klinische Beobachtungsdauer von mindestens 9 Monaten ab Behandlungsbeginn für alle rekrutierten Patienten (n=104; klinischer Stichtag: 26. November 2010) sowie einer Nachbeobachtung von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten alle 3 Monate hinsichtlich Überleben. Noch in der Studie sich befindende Patienten werden weiter beobachtet (bisläng letzter Stichtag: 29. November 2012, 24-Monats Follow-up).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Studienende werden die Nachbeobachtungsdaten einschließlich des Gesamtüberlebens und aktualisierter Sicherheitsbewertungen in einem klinischen Studienbericht dokumentiert.
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden:</p> <p>Die Studie wurde multizentrisch in 31 Zentren in 6 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, United Kingdom, USA).</p> <p>Im Rahmen des multizentrischen internationalen Designs mit überwiegend paralleler Rekrutierung erfolgten Screening und Aufnahme der Patienten in den Zentren konsekutiv.</p> <p><u>Bei der Rekrutierung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien angewendet:</u></p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - unterschriebene Einwilligungserklärung - männlich oder weiblich - Alter ≥ 18 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0, 1, oder 2 mit einer Lebenserwartung ≥ 12 Wochen <p>lokal fortgeschrittenes BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens eine histologisch bestätigte Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder chirurgisch kontraindiziert war nach Meinung eines dermatologischen, Mund-/Kiefer-/Gesichts- oder plastischen Mohs-Chirurgen - vorhergehende Bestrahlung, sofern nicht kontraindiziert oder unangemessen (z. B. bei Überempfindlichkeit gegenüber Bestrahlung, aufgrund der Lage oder der kumulierten Strahlendosis); bei lokal bestrahlten Patienten: Fortschreiten der Erkrankung nach Bestrahlung - Einwilligung zur Tumorbiopsie an Baseline und während der Studie - archivierte Gewebe einer Zielläsion; war dieses nicht verfügbar, war eine Biopsie durchzuführen, bevor der Patient als passend eingestuft wurde. Der Rest des Gewebes wurde archiviert. Diese Biopsie hatte zusätzlich zur Screeningbiopsie zu erfolgen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>symptomatisches metastasiertes BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen (z. B. Lunge, Leber, Lymphknoten, Knochen), RECIST-messbar mit CT oder MRT; nicht geeignet: Patienten mit auf Knochen beschränkten Metastasen - ein Patient mit lokal fortgeschrittenem BCC, der auch einen mit dem kutanen Tumor nicht zusammenhängenden Tumor aufweist (falls durch Biopsie als BCC bestätigt und RECIST-messbar), z. B. regionale Lymphknoten, war als Patient mit symptomatischem metastasiertem BCC zu klassifizieren - archiviertes Gewebe einer Tumorregion <p>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - können in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischen metastasierten BCC erfüllen <p>alle Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - repräsentative Tumorproben in Paraffinblöcken (bevorzugt) oder mindestens 15 ungefärbte Schnitte mit zugehörigem pathologischem Bericht, vor Studieneintritt erhalten - bei weniger als 15 verfügbaren ungefärbten Schnitten war der medizinische Monitor zu konsultieren - Adäquate blutbildende Funktion: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin >8,5 g/dL und nicht transfusionsabhängig - Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{L}$ - Blutplättchen $\geq 75000/\mu\text{L}$ - Adäquate hepatische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> - Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase $\leq 3 \times$ obere Normgrenze (ULN) - Gesamt-Bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN oder innerhalb $3 \times$ ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung - Frauen im gebärfähigen Alter: Anwendung von zwei akzeptablen Methoden zur Empfängnisverhütung, davon eine Barrieremethode, während der Studie und für 12 Monate nach Absetzen von Vismodegib - Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: Anwendung eines Latex-Kondoms

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Hinweis an die Partnerin, eine zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung während der Studie und für 3 Monate nach Absetzen von Vismodegib anzuwenden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Blut(produkt)spende während der Studie und für mindestens 12 Monate nach Absetzen von Vismodegib; für männliche Patienten: keine Samenspende während der Studie und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Vismodegib <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken - Frühere Behandlung mit Vismodegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren - Schwangerschaft oder Stillzeit - Lebenserwartung <12 Wochen - Patienten mit oberflächlichem multifokalem BCC, welches aufgrund der Größe als nicht resezierbar eingestuft wurde - Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumorthherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie (<i>targeted therapy</i>), topische Therapie wie 5-Fluorouracil oder Imiquimod, Bestrahlungstherapie oder photodynamische Therapie) - Kürzliche (innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1), laufende oder geplante Teilnahme in einer experimentellen Arzneimittelstudie - Frühere andere bösartige Tumoren innerhalb von 3 Jahren vor Tag 1, ausgenommen Tumore mit einem geringen Risiko für Metastasierung oder Tod, duktales Karzinom in situ der Brust, oder Zervixkarzinom in situ - Unkontrollierte Erkrankung wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert - Vorgeschichte anderer Krankheiten, metabolische Dysfunktion, Ergebnisse körperlicher oder Laboruntersuchung, die begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen kontraindizierten Einsatz einer Prüfmedikation geben, welche die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinflussen oder den Patienten einem hohen Risiko für Komplikationen aussetzen könnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>10. Februar 2009 bis 26. November 2010 (Klinischer Stichtag; Follow-up dauert an)</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u></p> <p>Die Wahl der Dosierung von 150 mg/Tag als Einmalgabe beruht auf den pharmakokinetischen Eigenschaften von Vismodegib wie in der Phase I Dosisfindungsstudie (SHH3925g) charakterisiert, wo für diese Dosierung maximale Exposition im Plasma und ein potentieller therapeutische Effekt gezeigt worden sind.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung:</u></p> <p>Die orale Einnahme von 150 mg Vismodegib einmal pro Tag als Kapsel, beginnend mit Tag 1, erfolgte bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression; war die Beurteilung des Prüfarztes über die Progression nicht eindeutig, der Befund aber nach seiner Meinung für den Patienten noch vorteilhaft, so wurde die Behandlung fortgesetzt und der Patient zum nächsten Zeitpunkt erneut untersucht - Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war - Ausscheiden aus der Studie <p>Keine Dosismodifikation oder -reduzierung waren gemäß Protokoll in der Studie erlaubt. Jedoch konnte die Vismodegib-Behandlung für bis zu 4 Wochen zur Untersuchung einer intolerablen Toxizität oder für bis zu 8 Wochen für eine geplante Operation unterbrochen werden. Außerdem konnte die Behandlung bei vorübergehendem Unvermögen, die Kapseln zu schlucken, bis zu 4 Wochen unterbrochen werden.</p> <p>Der Prüfarzt konnte einen Patienten aus der Studie nehmen, falls er dessen Gefährdung bei einer Weiterbehandlung befürchtete, bei unzureichender Compliance, Schwangerschaft oder im Interesse des Patienten.</p> <p>Patienten, die die Vismodegib-Behandlung abbrachen und nicht aus der Studie ausschieden, wurden allen weiteren Bewertungen in der Studie unterzogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Compliance:</u> Jegliche Studienmedikation, die von einem Studienzentrum erhalten, ausgegeben, zurückgegeben oder bestellt wurde, wurde im Drug Inventory Log dokumentiert. Patienten mussten alle unbenutzten Kapseln und das Medikationstagebuch zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu erfassen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Bewertung des klinischen Nutzens von Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC) anhand der objektiven Ansprechrates (objective response rate, ORR)</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Dauer des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens - Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit von Vismodegib - Beurteilung der Pharmakokinetik von Vismodegib (nur an den daran teilnehmenden Zentren) - Beurteilung der patientenberichteten Ergebnisse (Lebensqualität gemäß SF-36) - Prüfung des histopathologischen Effekts von Vismodegib in Tumorbiopsien (Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC) - Auswertung des Hedgehog-Signalweg-Status durch quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) in archiviertem Gewebe <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des Effekts der Vismodegib-Behandlung auf den Hedgehog-Signalweg mittels qRT-PCR und/oder anderer Methoden an Baseline und nach Vismodegib-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC - Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Effekt der Vismodegib-Behandlung auf den Hedgehog-Signalweg und der Wirksamkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC <p><u>Hypothesen:</u> Die ORR wurde formal in 2 parallelen Analysen anhand des einseitigen exakten Binomialtests mit einer jeweils spezifischen minimalen Relevanzgrenze verglichen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lokal fortgeschrittenes BCC: H_0: ORR $\leq 0,20$ versus H_a: ORR $> 0,20$</p> <p>Symptomatisches metastasiertes BCC: H_0: ORR $\leq 0,10$ versus H_a: ORR $> 0,10$</p> <p>Angesichts bislang fehlender Therapieoptionen und nicht berichteter Spontanremissionen stellen Ansprechraten $> 20\%$ für lokal fortgeschrittenes BCC bzw. $> 10\%$ für symptomatisches metastasiertes BCC einen klinisch bedeutsamen Nutzen für Patienten mit fortgeschrittenem BCC dar.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsvariable</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die objektive Ansprechraten (objective response rate, ORR) auf der Basis des von einem unabhängigen Gremium (independent review facility, IRF) beurteilten objektiven Ansprechraten (ORR).</p> <p>Die objektive Ansprechraten war definiert als die Anzahl der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen ein komplettes (complete response, CR) oder teilweises (partial response, PR) Ansprechen war, dividiert durch die Gesamtzahl der efficacy-evaluable Patienten (primäre Population), also aller mit Studienmedikation behandelten Patienten, deren archiviertes Gewebe oder Baselinebiopsie von einem unabhängigen Pathologen als konsistent mit BCC eingestuft worden war. Für lokal fortgeschrittenes BCC wurde dabei die Baseline-Biopsie herangezogen, falls durch den unabhängigen Pathologen eine widersprüchliche Beurteilung von archiviertem Gewebe und Baseline-Biopsie vorlag.</p> <p>Um den Status PR oder CR zuzuweisen, waren die Veränderungen der Tumormessungen nach RECIST-Kriterien durch Wiederholungsmessungen zu bestätigen, die sequenziell im Abstand von ≥ 4 Wochen nach der erstmaligen Erfüllung der Ansprechkriterien durchzuführen waren. Patienten ohne Baseline oder Post-Baseline Werte wurden als Non-Responder bewertet.</p> <p>Die Beurteilung der objektiven Ansprechraten erfolgte für die beiden Teilpopulationen wie folgt:</p> <p><u>Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom:</u></p> <p>Hier wurde ein zusammengesetzter Endpunkt (composite endpoint) verwendet, der externe Tumordimensionen, Ulzeration (sofern an Baseline vorhanden) und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RECIST 1.0 (für Patienten mit radiographisch messbarer Erkrankung) einschloss. Standardisierte Digitalfotos, Tumorbiopsien und radiographische Bilder (bei RECIST-messbarer Erkrankung) wurden durch ein unabhängiges Gremium (IRF) bewertet.</p> <p><u>Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom:</u></p> <p>Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST 1.0 erfasst und durch ein unabhängiges Gremium (IRF) bewertet.</p> <p>Eine Bewertung des Ansprechens sollte alle 8 Wochen stattfinden.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechrage gemäß Prüfarztbewertung war wie die primäre Wirksamkeitsvariable definiert, basierte jedoch auf den Bewertungen des Ansprechens durch den Prüfarzt. Sie wurde als sekundäre Schlüsselzielvariable („key secondary“) definiert. - Die Ansprechdauer gemäß Bewertung durch ein unabhängiges Gremium (IRF) sowie durch den Prüfarzt war nur für die Patienten, deren bestes Gesamtansprechen CR oder PR war, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Datum des frühesten qualifizierenden Ansprechens und dem Datum der Krankheitsprogression (PD) oder des Todes aus jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation, je nachdem, was zuerst eintrat. Wenn eine PR-Gesamtbewertung vor der Bestätigung des CR erfolgte, wurde die Zeit angegeben, während der das beste CR-Gesamtansprechen gezeigt wurde. Bei Patienten, die nach dem qualifizierenden Ansprechen ohne Progression lebten, wurde die Ansprechdauer am Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor dem Cut-off-Datum zensiert. Die Ansprechdauer gemäß IRF-Bewertung wurde als wichtigste sekundäre Zielvariable („major“) definiert. - Die Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS, bewertet sowohl von IRF und als auch durch den Prüfarzt) wurde definiert als die Zeit von der ersten Gabe von Vismodegib bis zum Datum der Progression oder des Todes aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beurteilung und Methoden entsprachen denen für die Dauer des Ansprechens.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer des Gesamtüberlebens (OS) wurde definiert als die Zeit von der ersten Vismodegib-Dosis bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die zum letzten Kontaktzeitpunkt noch am Leben waren, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. - Patientenberichtete Endpunkte: SF-36 (Version 2), bestehend aus einem Gesamtwert, 2 Summenscores und 8 Subskalen-Scores, wurden zu Tag 1, Woche 12, Woche 24 und am Ende der Studie erhoben. - Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC wurde die histopathologische Response definiert über Post-Baseline-Proben, die keinen residualen BCC aufwiesen (von einem unabhängigen Pathologen beurteilt).
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Es war geplant, etwa 100 Patienten zu rekrutieren.</p> <p>Eine Stichprobengröße von 100 Patienten gewährleistet adäquate Sensitivität, um Sicherheitssignale mit relativ geringer Inzidenz aufzudecken.</p> <p>Im Hinblick auf die Wirksamkeit hatte die Studie eine etwa 80%ige Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese für eine wahre ORR von 34% in der lokal fortgeschrittenen BCC-Kohorte (mit 80 behandelten Patienten) und 37% in der symptomatischen metastasierenden BCC-Kohorte (mit 20 behandelten Patienten) abzulehnen.</p> <p>Eingeschlossen wurden insgesamt 104 Patienten (71 mit lokal fortgeschrittenem BCC, 33 mit symptomatischem metastasiertem BCC).</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in zwei Kohorten in die Studie eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC - Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC <p>Der Einschluss von Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC sollte nach Erreichen von 80 Patienten in dieser Kohorte gestoppt werden, und danach nur noch Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC aufgenommen werden (mindestens jedoch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20).</p> <p>Die Aufnahme und der eventuelle vorzeitige Rekrutierungsstopp der laBCC-Kohorte wurden über ein interaktives Web-basiertes Antwortsystem (interactive web response system, IWRS) durchgeführt.</p> <p>Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient mit Vismodegib behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p> <p>Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung – und somit alle darauf beruhenden Variablen – wurde verblindet von einem unabhängigen Gremium (IRF) bewertet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Zur final-konfirmatorischen Analyse wurde die objektive Ansprechrates (ORR) für die efficacy-evaluable Population gemäß Bewertung durch ein unabhängiges Gremium (IRF) nach den RECIST-1.0-Kriterien durch Berechnung von Punktschätzer und zweiseitigem 95%-KI (exaktes Blyth-Still-Casella-KI) bestimmt.</p> <p>Die ORR wurde formal in 2 parallelen Analysen anhand des einseitigen exakten Binomialtests auf dem einseitigen $\alpha=0,025$ Niveau auf ein Überschreiten der jeweiligen spezifischen minimalen Relevanzgrenze – 20% für laBCC und 10% für smBCC – getestet. Ein Überschreiten dieser Relevanzgrenzen wird angesichts des Fehlens einer therapeutischen Option sowie jeglicher Anhaltspunkte für eine Spontanheilung als klinisch bedeutsamer Nutzen für Patienten mit fortgeschrittenem BCC angesehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die objektive Ansprechrate ORR wurde auch gemäß der Bewertung der Prüfarzte (sekundäre Schlüsselzielvariable) analog zu ORR (IRF) ausgewertet. - Zur Analyse der Dauer des Ansprechens gemäß IRF-Bewertung wurde die mediane Dauer des Ansprechens mittels Kaplan-Meier-Methode und das 95%-KI mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. - Die Dauer des Ansprechens wurde auch gemäß der Bewertung der Prüfarzte analog zu der durch IRF ausgewertet. - Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) – gemäß IRF- und Prüfarztbewertung – sowie des Gesamtüberlebens (OS) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. - Der patientenberichtete SF-36 wurde deskriptiv dargestellt (MW, StD, Median, Minimum, Maximum). Die Mittelwertdifferenz mit zugehörigen 95%-KI wurde für die Differenz von Tag 1 zu Woche 12, Woche 24 und dem Ende der Studie berechnet <p>Die Analyse aller sekundären Wirksamkeitsparameter wurde ebenfalls parallel für die laBCC- und smBCC-Kohorte durchgeführt.</p> <p>Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse beruhte generell auf der efficacy-evaluable Population. ORR und die Dauer des Ansprechens wurden zusätzlich auch für die Population aller behandelten Patienten (all-treated) sowie die tissue-confirmed Population durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Die Sicherheitsbewertung beruhte auf unerwünschten Ereignissen inklusive schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Laborparametern (Hämatologie, klinische Chemie), Vitalzeichen und ECOG-Performance-Status. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA Preferred Term kodiert und gemäß NCI CTCAE Version 3.0 klassifiziert.</p> <p>Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren Schwangerschaft, Fehlgeburt, Fehlbildungen und Geburtsdefekte zu berichten.</p> <p>Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse erstreckte sich von Studienbeginn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(durch das IWRS) eines Patienten bis zu 45 Tagen nach der letzten Vismodegib-Gabe. Bei Studienende andauernde unerwünschte Ereignisse waren nachzuverfolgen bis zur Auflösung, sofern möglich.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden für die Population aller behandelten Patienten (<i>all-treated</i>) durchgeführt.</p> <p><u>Explorative Analysen (nur für laBCC):</u> siehe Punkt 5</p> <p><u>Follow-up</u> Da die europäischen Gesundheitsbehörden Wirksamkeitsdaten über einen längeren Zeitraum forderten, wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses zuvor nicht festgelegte Analysen zum 6-Monats- (26. Mai 2011; nur Wirksamkeit), 12-Monats (28. November 2011), 18-Monats- (29. Mai 2012) und 24 Monats-Follow-up (29. November 2012) durchgeführt. Hierzu wurden die Prüfarztbewertungen (für das 12-Monats-Update auch IRF-Bewertungen) zu den Wirksamkeitsvariablen der zu Beginn der Updatephase noch in der Studie befindlichen Patienten sowie der im Rahmen des Überlebens-Follow-up gesammelten Daten herangezogen.</p> <p><u>Fehlende Daten:</u> Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die keine auswertbare Baseline und/oder post-Baseline Response vorlag, wurden für die primäre Analyse als Non-Responder gewertet.</p> <p><u>Software:</u> Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit SAS durchgeführt.</p>
	Ergebnisse	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet 	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Zwischen 10. Februar 2009 und 26. Februar 2010 wurden insgesamt 104 Patienten (71 Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, 33 Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC) in 31 Studienzentren (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, USA) in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>die Studie eingeschlossen, die auch alle Studienmedikation erhielten.</p> <p>Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts am 26. November 2010 waren noch 55 Patienten (36 laBCC, 19 smBCC) in der Studie, von denen jedoch 4 laBCC-Patienten keine Behandlung mehr mit Studienmedikation erhielten. 49 Patienten (35 laBCC, 14 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 33 (22 laBCC, 11 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-Up teilnahmen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Datenschnitts am 26. Mai 2011 für die Wirksamkeit waren noch 37 Patienten (26 laBCC, 11 smBCC) in der Studie und in Behandlung. 67 Patienten (45 laBCC, 22 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 45 (28 laBCC, 17 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-Up teilnahmen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Datenschnitts am 28. November 2011 waren noch 29 Patienten (22 laBCC, 7 smBCC) in der Studie und in Behandlung. 75 Patienten (49 laBCC, 26 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 52 (31 laBCC, 21 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-Up teilnahmen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 18-Monats-Datenschnitts am 29. Mai 2012 waren noch 21 Patienten (17 laBCC, 4 smBCC) in der Studie und in Behandlung. 83 Patienten (54 laBCC, 29 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 57 (35 laBCC, 22 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-Up teilnahmen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Datenschnitts am 29. November 2012 waren noch 15 Patienten (13 laBCC, 2 smBCC) in der Studie und in Behandlung, von denen jedoch ein laBCC-Patient keine Studienmedikation mehr erhielt. 89 Patienten (58 laBCC, 31 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 63 (39 laBCC, 24 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-Up teilnahmen.</p> <p><u>Patienten mit Studienabbruch</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts am 26. November 2010 hatten 49 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen:</p> <p>Krankheitsprogression: 14 Patienten (13,5%) (8 laBCC (11,3%), 6 smBCC (18,2%))</p> <p>Patientenwunsch: 15 Patienten (14,4%)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(13 laBCC (18,3%), 2 smBCC (6,1%)) Unerwünschtes Ereignis: 10 Patienten (9,6%) (9 laBCC (12,7%), 1 smBCC (3,0%)) Tod: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%)) Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (1 laBCC (1,4%), 2 smBCC (6,1%)) Prüfarztentscheidung: 3 Patienten (2,9%) (1 laBCC (1,4%), 2 smBCC (6,1%)) Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Datenschnitts am 26. Mai 2011 hatten 67 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen: Krankheitsprogression: 22 Patienten (21,2%) (10 laBCC (14,1%), 12 smBCC (36,4%)) Patientenwunsch: 20 Patienten (19,2%) (17 laBCC (23,9%), 3 smBCC (9,1%)) Unerwünschtes Ereignis: 14 Patienten (13,5%) (12 laBCC (16,9%), 2 smBCC (6,1%)) Tod: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%)) Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (1 laBCC (1,4%), 2 smBCC (6,1%)) Prüfarztentscheidung: 4 Patienten (3,8%) (2 laBCC (2,8%), 2 smBCC (6,1%)) Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Datenschnitts am 28. November 2011 hatten 75 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen: Krankheitsprogression: 25 Patienten (24,0%) (11 laBCC (15,5%), 14 smBCC (42,4%)) Patientenwunsch: 22 Patienten (21,2%) (18 laBCC (25,4%), 4 smBCC (12,1%)) Unerwünschtes Ereignis: 16 Patienten (15,4%) (12 laBCC (16,9%), 4 smBCC (12,1%)) Tod: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%)) Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%)) Prüfarztentscheidung: 5 Patienten (4,8%) (3 laBCC (4,2%), 2 smBCC (6,1%)) Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zum Zeitpunkt des 18-Monats-Datenschnitts am 29. Mai 2012 hatten 83 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen:</p> <p>Krankheitsprogression: 29 Patienten (27,9%) (13 laBCC (18,3%), 16 smBCC (48,5%))</p> <p>Patientenwunsch: 23 Patienten (22,1%) (19 laBCC (26,8%), 4 smBCC (12,1%))</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 17 Patienten (16,3%) (13 laBCC (18,3%), 4 smBCC (12,1%))</p> <p>Tod: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%))</p> <p>Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%))</p> <p>Prüfarztentscheidung: 7 Patienten (6,7%) (4 laBCC (5,6%), 3 smBCC (9,1%))</p> <p>Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Datenschnitts am 29. November 2012 hatten 89 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen:</p> <p>Krankheitsprogression: 30 Patienten (28,8%) (13 laBCC (18,3%), 17 smBCC (51,5%))</p> <p>Patientenwunsch: 23 Patienten (22,1%) (19 laBCC (26,8%), 4 smBCC (12,1%))</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 19 Patienten (18,3%) (14 laBCC (19,7%), 5 smBCC (15,2%))</p> <p>Tod: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%))</p> <p>Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC (2,8%), 1 smBCC (3,0%))</p> <p>Prüfarztentscheidung: 10 Patienten (9,6%) (7 laBCC (9,9%), 3 smBCC (9,1%))</p> <p>Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Alle 104 (71 laBCC, 33 smBCC) rekrutierten Patienten wurden auch behandelt (all-enrolled) und bildeten somit auch die die All-treated Population (Population für Sicherheitsanalyse).</p> <p>Davon waren 103 Patienten (70 laBCC, 33 smBCC) in der Tissue-confirmed Population, die alle Patienten mit BCC-Bestätigung durch Baselinebiopsie oder archiviertes Gewebe umfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>96 Patienten (alle 63 behandelten laBCC und 33 smBCC) waren in der Efficacy-Evaluable Population (primäre Auswertepopulation für Wirksamkeit), die alle Patienten mit einem durch einen unabhängigen Pathologen bestätigtem BCC zu Baseline bzw. laut Archivbiopsie umfasst.</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan:</u> <u>Die Studie wurde prüfplankonform durchgeführt. Individuelle Abweichungen (z.B. fehlende IRF-Bewertungen) wurden als Protokollverletzungen berichtet.</u></p>
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Rekrutierung: 10. Februar 2009 bis 26. Februar 2010.</p> <p>Datenschnitt für die final-konfirmatorische Auswertung war der 26. November 2010.</p> <p>Datenschnitt für das 6-Monats-Update war der 26. Mai 2010.</p> <p>Datenschnitt für das 12-Monats-Update war der 28. November 2011.</p> <p>Datenschnitt für das 18-Monats-Update war der 29. Mai 2012.</p> <p>Datenschnitt für das 24-Monats-Update war der 29. November 2012.</p>
<p>a: nach TREND 2004.</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

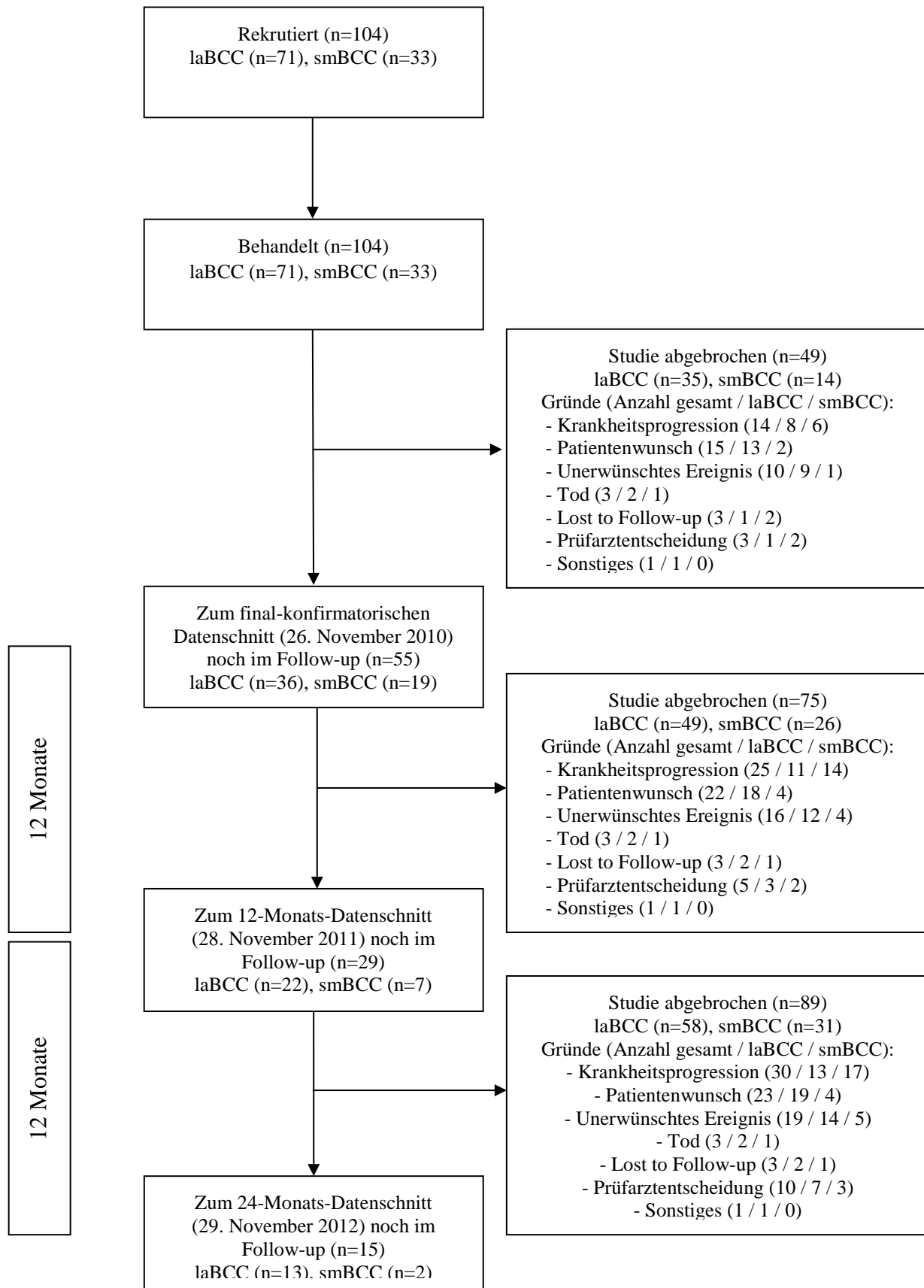


Abbildung 10: Patientenfluss der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MO25616 (STEVIE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Die meisten Fälle von Basalzellkarzinomen können chirurgisch geheilt werden. In einigen Fällen schreitet die Erkrankung aber zu inoperablem, lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom vor oder metastasiert. Diese Patienten haben keine Standard-Therapieoption mehr.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>In einer Phase-I-Studie (SHH3925g) wurde bei mehr als 50% von Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Tumorsprechen beobachtet. Diese ermutigenden Ergebnisse machen den Ruf nach Vismodegib laut, da in dieser Population keine Therapiealternative zur Verfügung steht (unmet medical need). Nachdem der Einschluss von Patienten in die pivotale Phase-II-Studie abgeschlossen ist, steht keine Studie mit Vismodegib mehr für Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom offen.</p> <p>Die Studie soll in ca. 2 Jahren etwa 150 Patienten einschließen. Der Einschluss von Patienten soll solange fortgesetzt werden, bis Vismodegib in dieser Population kommerziell verfügbar ist.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel dieser Phase-II-Studie MO25616 (STEVIE) war die Beurteilung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC).</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Die Studie wird multizentrisch und international durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> unterschiedene Einwilligungserklärung Alter ≥ 18 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0, 1, oder 2 <p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> mindestens eine histologisch bestätigte Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder chirurgisch kontraindiziert war nach schriftlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>bestätigter Meinung eines chirurgischen Spezialisten. Nicht ausschließliches Beispiel für eine Kontraindikation:</p> <p>BCC erneut in selbem Areal nach zwei oder mehr Operationen, so dass kurative Resektion unwahrscheinlich ist</p> <p>erhebliche Deformation zu erwarten (z. B. Entfernung ganzer Gesichtsteile, wie Nase, Ohr, Augenlid, Auge; oder Amputation von Gliedmaßen)</p> <ul style="list-style-type: none"> vorhergehende Bestrahlung, sofern nicht kontraindiziert oder unangemessen, bei lokal bestrahlten Patienten: Fortschreiten der Erkrankung nach Bestrahlung <p>Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen <p>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> können in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischem metastasierten BCC erfüllen Patienten mit messbarer und/oder nicht-messbarer Erkrankung nach RECIST v1.1 Adäquate organische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> Hämoglobin >8,5 g/dL Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{L}$ Blutplättchen $\geq 75.000/\mu\text{L}$ Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase $\leq 3 \times$ obere Normgrenze (ULN) Gesamt-Bilirubin $\leq 1.5 \times$ der ULN oder innerhalb $3 \times$ der ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung Fruchtbare Männer und Frauen müssen zwei hoch-effektive Verhütungsmethoden (d. h. weniger als 1% pro Jahr) während der Behandlung und mindestens 7 Monate danach anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: Anwendung eines Latex-Kondoms und Hinweis an die Partnerin, eine zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung während der Studie und für 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib anzuwenden Keine Blut(product)spende während der Studie und für mindestens 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib; für männliche Patienten: keine Samenspende während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie und für mindestens 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lebenserwartung > 12 Wochen - Negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb 96 Stunden vor Beginn der Dosierung bei Frauen vor dem Wechsel. Frauen außerhalb des gebärfähigen Alters können aufgenommen werden, wenn sie operativ sterilisiert oder mindestens 1 Jahr nach der Menopause sind. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken - Schwangerschaft oder Stillzeit - Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumortherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, Bestrahlung oder photodynamische Therapie); Behandlungsunterbrechung bis zu 8 Wochen für Bestrahlung war erlaubt - Beendigung einer Anti-Tumor-Therapie innerhalb 21 Tagen vor der ersten Vismodegib-Gabe - Unkontrollierte Erkrankung wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert - Vorgeschichte anderer Krankheiten, metabolischer Dysfunktion, Ergebnissen von körperlicher Untersuchung oder Laboruntersuchung, die begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen kontraindizierten Einsatz einer Prüfmedikation geben, welche die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinflussen oder den Patienten einem hohen Risiko für Komplikationen aussetzen könnten - Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit zur protokollgemäßen Teilnahme (lt. Prüfarzt) - Korrigiertes QT (QTc)-Intervall \geq 450 msec zu Beginn der Studie
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? 	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Beginn: Juni 2011</p> <p>laufend, bis Vismodegib kommerziell verfügbar ist für Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom.</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u></p> <p>Die Wahl der Dosierung von 150 mg/Tag als Einmalgabe beruht auf der Studie SHH3925g, einer offenen, multizentrischen, zweistufigen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositions- und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Phase-I-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit einer Vielzahl von Tumoren, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen haben.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung:</u> Die orale Einnahme von 150 mg Vismodegib einmal pro Tag als Kapsel sollte ungefähr zur selben Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Versäumte Einnahmen (z. B. aufgrund von Übelkeit) sollte nicht nachgeholt werden. Die Patienten mussten alle nicht genommenen Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu überprüfen.</p> <p>Die Einnahme erfolgte beginnend mit Tag 1 bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression; - Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war - Patientenwunsch - Studienabbruch durch den Sponsor <p>Es war keine Dosismodifikation oder -reduzierung erlaubt, da es nur eine 150 mg Kapsel gab, jedoch konnte die Vismodegib-Behandlung für bis zu 8 Wochen unterbrochen werden. Zeitweise Unterbrechungen, die länger als 8 Wochen dauerten, mussten mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden.</p> <p>War eine Patientin möglicherweise schwanger, musste Vismodegib umgehend abgesetzt werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest vorlag.</p> <p><u>Compliance:</u> Die Patienten mussten alle unbenutzten Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu überprüfen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Bewertung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC).</p> <p>Es waren keine formalen Hypothesentests geplant.</p>
6	Zielkriterien	<p><u>Primäre Wirksamkeitsvariablen</u> Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit Grad</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>3 oder 4, Therapieabbruch oder –unterbrechung aufgrund eines UE, schwerwiegende UE, Todesfälle, Studienabbruch, Laborparameter und Exposition unter Studienmedikation</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, EKG, ECOG-Performance-Status, Begleittherapien, Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Es war geplant, etwa 150 Patienten zu rekrutieren. Bei Annahme einer Inzidenzrate von 10% unerwünschten Ereignissen kann so die wahre UE-Inzidenzrate auf 4-6% geschätzt werden. Die Fallzahl wurde mit Amendment vom 18.09.2012 auf 800 erhöht.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient mit Vismodegib behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u> Patient</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Stetige Daten werden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Für diskrete Daten werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.</p> <p>Es wird keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Für Überlebensparameter werden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und Schätzer für das mediane Überleben, sowie das zugehörige zweiseitige 95%-KI, Range.</p> <p>ITT-Population: alle eingeschlossenen Patienten</p> <p>Sicherheits-Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten haben</p> <p><u>Software:</u></p> <p>Alle DSMB-Analysen wurden analog zu den geplanten regulären Reportanalysen mit SAS durchgeführt.</p>
Ergebnisse		
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen 	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Da die Studie noch läuft, kann ein Patientenfluss nur für Interimsanalysen (DSMB-Updates mit 150 bzw. 300 Patienten dargestellt werden).</p> <p>Von Juni 2011 bis zum DSMB-Update mit 150 Patienten am 17. Mai 2012 wurden insgesamt 150 Patienten (138 Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, 12 Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC) in die Studie eingeschlossen, von denen 38 Patienten (35 laBCC, 3 smBCC) die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen haben (berichtet als Therapieabbruch).</p> <p>Krankheitsprogression: 4 Patienten (2,7%) (3 laBCC (2,2%), 1 smBCC (8,3%))</p> <p>Patientenwunsch: 9 Patienten (6,0%) (8 laBCC (5,8%), 1 smBCC (8,3%))</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 10 Patienten (6,7%) (10 laBCC (7,2%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Tod: 8 Patienten (5,3%) (7 laBCC (5,1%), 1 smBCC (8,3%))</p> <p>Sonstiges / Lost to Follow-up: 3 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>(2,0%) (3 laBCC (2,2%), 0 smBCC (0,0%),) Prüfarztentscheidung: 4 Patienten (2,7%) (4 laBCC (2,9%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Von Juni 2011 bis zum DSMB-Update mit 300 Patienten am 19. Oktober 2012 wurden insgesamt 300 Patienten (278 Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, 22 Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC) in die Studie eingeschlossen, von denen 131 Patienten (124 laBCC, 7 smBCC) die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen haben (berichtet als Therapieabbruch).</p> <p>Krankheitsprogression: 18 Patienten (6,0%) (15 laBCC (5,4%), 3 smBCC (13,6%))</p> <p>Patientenwunsch: 36 Patienten (12,0%) (35 laBCC (12,6%), 1 smBCC (4,5%))</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 35 Patienten (11,7%) (35 laBCC (12,6%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Tod: 13 Patienten (4,3%) (11 laBCC (4,0%), 2 smBCC (9,1%))</p> <p>Sonstiges / Lost to Follow-up: 23 Patienten (7,7%) (22 laBCC (7,9%), 1 smBCC (4,5%),) Prüfarztentscheidung: 5 Patienten (1,7%) (5 laBCC (1,8%), 0 smBCC (0,0%))</p> <p>Fehlende Angabe: 1 Patient (1 laBCC, 0 smBCC)</p>
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Beginn: Juni 2011</p> <p>Dargestellter Datenschnitt mit 150 Patienten: 17. Mai 2012</p> <p>Dargestellter Datenschnitt mit 300 Patienten: 19. Oktober 2012</p> <p>Enrollmentperiode: 3,5 Jahre</p>
<p>a: nach TREND 2004.</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

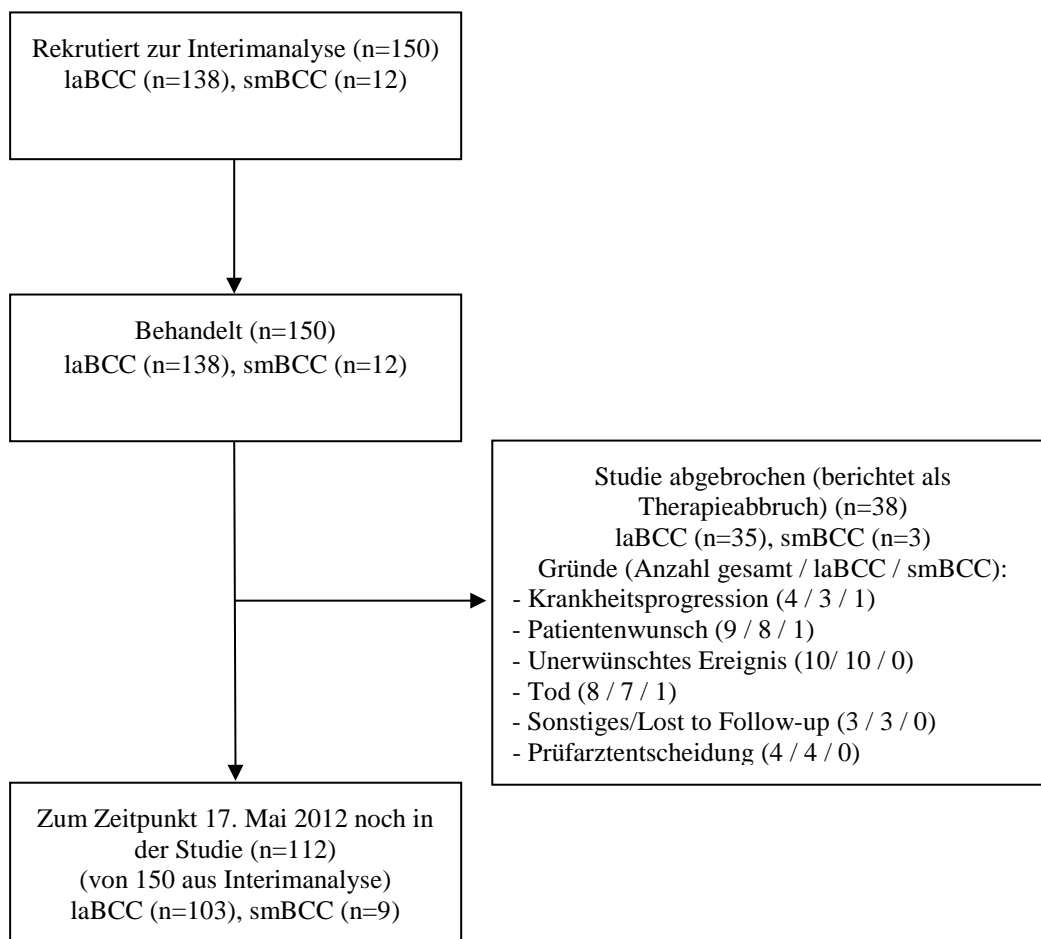


Abbildung 11: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 150 Patienten

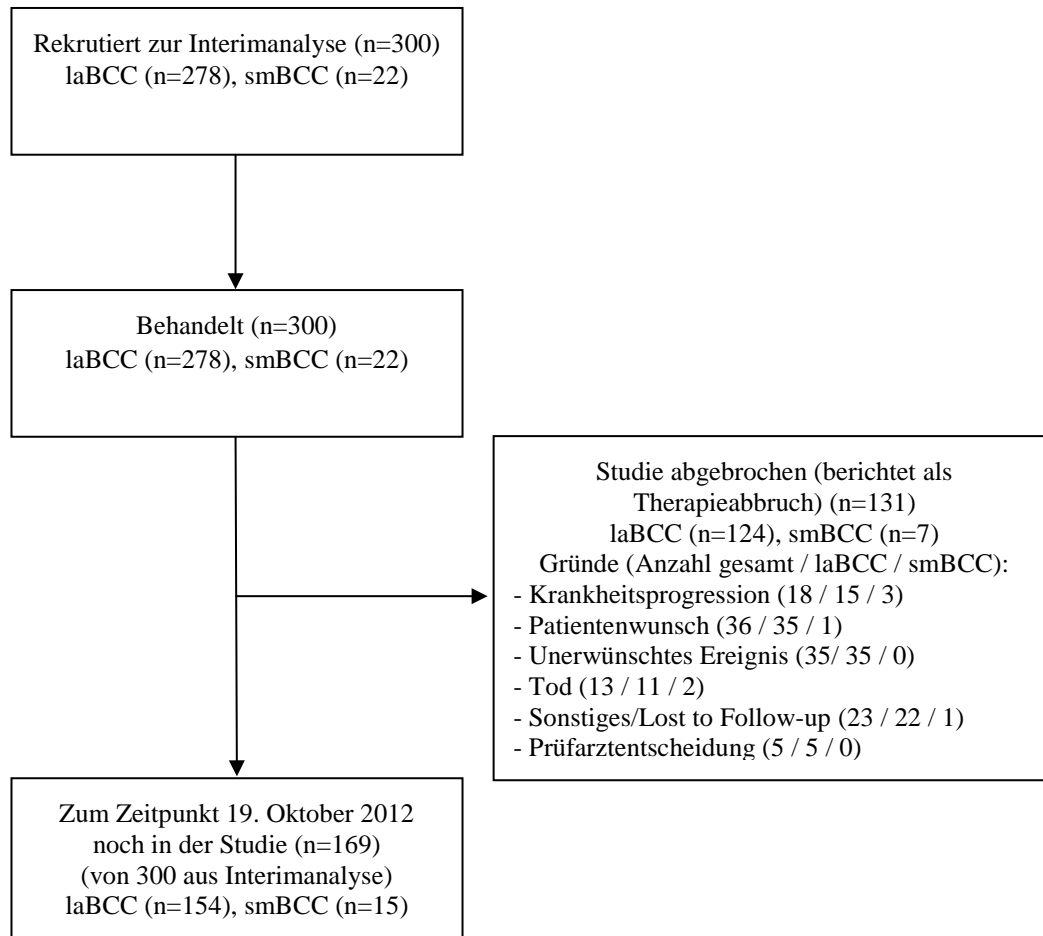


Abbildung 12: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 300 Patienten

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHH4811g (US-EAP)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Die meisten Fälle von Basalzellkarzinomen können chirurgisch geheilt werden. In einigen Fällen schreitet die Erkrankung aber zu inoperablem, lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom vor oder metastasiert. Diese Patienten haben keine Standard-Therapieoption mehr.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>In einer Phase I-Studie (SHH3925g) wurde bei mehr als 50% von Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Tumoransprechen beobachtet.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Studie SHH4811g (US-EAP) war es, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC) ohne zufriedenstellende Therapieoption die Behandlung mit Vismodegib zugänglich zu machen.</p> <p>Desweiteren wurde die Sicherheit von Vismodegib und das objektive Ansprechen mittels RECIST untersucht.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie wurde multizentrisch in den USA durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> unterschiedene Einwilligungserklärung Alter ≥ 18 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0, 1, oder 2 Patienten mit smBCC: histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer Erkrankung nach RECIST v1.0 <p>Patienten mit laBCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> mindestens eine histologisch bestätigte Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder chirurgisch kontraindiziert war nach Meinung eines chirurgischen Spezialisten. Nicht ausschließliches Beispiel für eine Kontraindikation: <p>BCC erneut in selbem Areal nach zwei oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mehr Operationen, so dass kurative Resektion unwahrscheinlich ist</p> <p>erhebliche Deformation zu erwarten (z. B. Entfernung ganzer Gesichtsteile, wie Nase, Ohr, Augenlid, Auge; oder Amputation von Gliedmaßen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorhergehende Bestrahlung, sofern nicht kontraindiziert oder unangemessen bei lokal bestrahlten Patienten: Fortschreiten der Erkrankung nach Bestrahlung <p>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - können in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischen metastasierten BCC erfüllen - Adäquate blutbildende Funktion: Hämoglobin >8,5 g/dL Granulozyten ≥1000/μL Blutplättchen ≥75.000/μL Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase ≤ 3 × obere Normgrenze (ULN) Gesamt-Bilirubin ≤1,5 × der ULN oder innerhalb 3 × der ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung Serum-Kreatinin ≤ 2,0 mg/dL oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance > 50 mL/min - Frauen im gebärfähigen Alter: Anwendung von zwei akzeptablen Methoden zur Empfängnisverhütung, davon eine Barrieremethode, während der Studie und für 12 Monate nach Absetzen von Vismodegib - Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: Anwendung eines Latex-Kondoms und Hinweis an die Partnerin, eine zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung während der Studie und für 3 Monate nach Absetzen von Vismodegib anzuwenden - Keine Blut(produkt)spende während der Studie und für mindestens 12 Monate nach Absetzen von Vismodegib; für männliche Patienten: keine Samenspende während der Studie und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Vismodegib <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft oder Stillzeit - Lebenserwartung <12 Wochen - Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumortherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, Bestrahlung oder photodynamische Therapie); Behandlungsunterbrechung bis zu 8 Wochen für Bestrahlung war erlaubt - Beendigung einer Anti-Tumor-Therapie innerhalb 21 Tagen vor der ersten Vismodegib-Gabe - Unkontrollierte Erkrankung wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert - Vorgeschichte anderer Krankheiten, metabolischer Dysfunktion, Ergebnissen von körperlicher Untersuchung oder Laboruntersuchung, die begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen kontraindizierten Einsatz einer Prüfmedikation geben, welche die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinflussen oder den Patienten einem hohen Risiko für Komplikationen aussetzen könnten - Fehlende Bereitschaft zur Schwangerschaftskontrolle - Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit zur protokollgemäßen Teilnahme (lt. Prüfarzt)
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Studiendauer:</u> 21. Mai 2010 – 23. April 2012</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u> Die Dosierung von 150 mg/Tag als Einmalgabe gründet auf Phase I Dosisfindungsstudie und der pivotalen Phase II-Studie.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung:</u> Die orale Einnahme von 150 mg Vismodegib einmal pro Tag als Kapsel sollte ungefähr zur selben Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Versäumte Einnahmen (z. B. aufgrund von Übelkeit) sollte nicht nachgeholt werden. Die Patienten mussten alle nicht genommenen Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu überprüfen. Die Einnahme erfolgte beginnend mit Tag 1 bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression; - Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war - Patientenwunsch - Studienabbruch durch den Sponsor <p>Es war keine Dosismodifikation oder -reduzierung erlaubt, da es nur eine 150 mg Kapsel gab, jedoch konnte die Vismodegib-Behandlung für bis zu 8 Wochen unterbrochen werden. Zeitweise Unterbrechungen, die länger als 8 Wochen dauerten, mussten mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden.</p> <p><u>Compliance:</u> Die Patienten mussten alle unbenutzten Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu überprüfen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>Zugang zu Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem BCC zu ermöglichen, die keine zufriedenstellende Behandlungsalternative haben</p> <p><u>Sekundäres Ziel:</u></p> <p>Untersuchung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit laBCC oder smBCC</p> <p>Untersuchung des objektiven Ansprechens (nach RECIST, v1.0)</p> <p><u>Hypothesen:</u></p> <p>Es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Wirksamkeitsmessgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Tumoransprechen nach RECIST (für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie) <p>Sicherheitsmessgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Schwerwiegende UE - UE, die zum Abbruch oder Unterbrechung der Vismodegib-Einnahme führen - Todesfälle während der Studie
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Die Studie war nicht geplant, eine spezielle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<p>Hypothese zu testen. Es war geplant, etwa 100 Patienten zu rekrutieren. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten basierte auf der Verfügbarkeit von Vismodegib und der Studiendauer.</p> <p>Für eine Stichprobengröße von 100 Patienten wurde die Inzidenzrate geschätzt auf $\pm 7,8\%$ für schwerwiegende UE (d. h. eine Inzidenzrate von 20%) und $\pm 9,6\%$ für UE mit Grad ≥ 3 (d. h. eine Inzidenzrate von 40%).</p> <p>Eingeschlossen wurden insgesamt 119 Patienten (62 mit lokal fortgeschrittenem BCC, 57 mit symptomatischem metastasiertem BCC).</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in zwei Kohorten in die Studie eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC - Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC <p>Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient mit Vismodegib behandelt.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für 	<p>In dieser Studie gab es keine formelle Hypothese zu testen. Stetige Daten wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Diskrete Daten wurden mittels absoluten und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	korrelierte Daten <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	relativen Häufigkeiten dargestellt. Es wurde keine Adjustierung für multiples Testen bei Endpunkten oder Subgruppen durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde durch Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt. <u>Software:</u> Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit SAS durchgeführt.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<u>Patientenfluss</u> Es wurden insgesamt 130 Patienten für den Einschluss untersucht. 121 Patienten wurden eingeschlossen, von denen 120 Patienten die Studienmedikation erhielten, unter denen jedoch ein laBCC-Patient nach zwischenzeitlichem Lost-to-follow-up irrtümlich unter einer neuen Patientenummer erneut eingeschlossen worden war, der letztendlich mit allen Daten unter seiner ursprünglichen Patientenummer geführt wurde. Somit erhielten insgesamt 119 Patienten (62 laBCC, 57 smBCC) Studienmedikation. <u>Analysepopulationen</u> Die 119 Patienten (62 laBCC, 57 smBCC), die eine Behandlung erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Population für die Wirksamkeitsanalyse (Efficacy-Evaluable-Population) umfasste 95 Patienten (56 laBCC, 39 smBCC), nämlich die, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten, eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie hatten und die mindestens eine Tumoruntersuchung im Follow-Up hatten oder innerhalb 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation gestorben waren.
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Studiendaten: 21. Mai 2010 – 23. April 2012
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

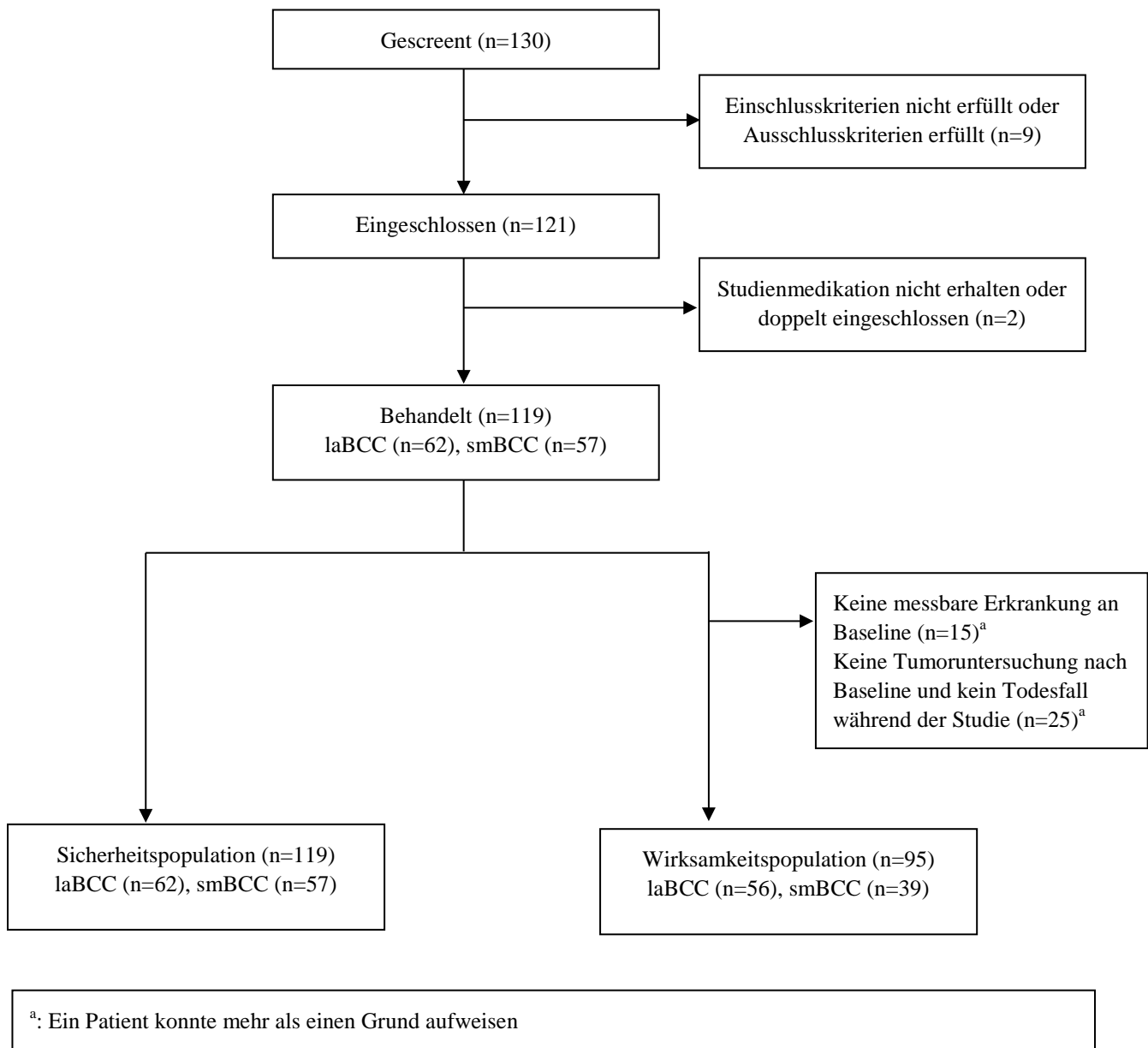


Abbildung 13: Patientenfluss für Studie SHH4811g (US-EAP)

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHH3925g

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p><u>Rationale/Hintergrund</u></p> <p>Die meisten Fälle von Basalzellkarzinomen können chirurgisch geheilt werden. In einigen Fällen schreitet die Erkrankung aber zu inoperablem, lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom vor oder metastasiert. Diese Patienten haben keine Standard-Therapieoption mehr.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Studie SHH3925g war die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von GDC-0449 (Vismodegib) für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die gegenüber einer Standardtherapie refraktär waren oder für die keine Standardtherapie existierte.</p>
-	Methoden	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die Studie wurde multizentrisch in den USA durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> unterschiedene Einwilligungserklärung Alter ≥ 18 Histologisch dokumentierter, unheilbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider bösartiger Tumor, der nach First-Line- und Second-Line-Therapie fortgeschritten war (wenn es eine Second-Line-Therapie war, die klinischen Nutzen zeigen sollte) <p>Für Einschluss in die Basalzellkarzinom-Kohorte: histologisch bestätigtes BCC von mindestens einer metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen Läsion</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheit, die durch körperliche Untersuchung, Bildgebung, und/oder folgendem auswertbar war: Für Patienten mit Prostatakrebs: Anstieg um zwei Level des Prostata-spezifisches Antigen (PSA) von mindestens 2 Wochen Abstand, wobei eines während des Screening stattfand. Für Patientinnen mit Ovarialkarzinom: Anstieg um zwei Level des Krebs-Antigen (CA-125) von mindestens 2 Wochen Abstand, wobei eines während des Screening stattfand. <ul style="list-style-type: none"> Eastern Cooperative Oncology Group

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(ECOG) Performance Status 0, 1, oder 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter und Verwendung zweier Formen der Empfängnisverhütung. - Negativer Schwangerschaftstest an Tag 1 der Studie - Hämoglobin >9 g/dL, Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{L}$, Blutplättchen $\geq 100.000/\mu\text{L}$ - Serum-Bilirubin $\leq 1,5$-fache der oberen Normgrenze (ULN) und Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransaminase (ALT) $\leq 2,5$-fache der oberen Normgrenze (ULN). Außerdem Patienten mit Lebermetastasen mit AST und ALT innerhalb des 5-fachen der ULN, sowie Patienten mit Gilbert-Erkrankung mit Serum-Bilirubin ≤ 3-fache der ULN - Serum-Kreatinin $\leq 1,5$-fache der ULN - Mindestens 3 Wochen Abstand zur letzten Chemotherapie, zum letzten Untersuchungswirkstoff, zur letzten Strahlentherapie oder zum letzten größeren chirurgischen Eingriff sowie zur Erholung der Baseline Vorbehandlung oder zur Stabilisierung aller Behandlungsbezogenen Toxizitäten. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken - angeborenes Long-QT-Syndrom - Vorgeschichte von kongestiver Herzinsuffizienz oder ventrikuläre Arrhythmien die Einnahme von Medikamenten erforderlich macht - Baseline QT Intervalle > 0,47 Sekunden auf zwei von drei 12-Lead Elektrokardiogramm (EKG), die während der Screening-Periode erfasst wurden - Aktive Infektion die intravenöse Antibiotika erfordert - Klinisch bedeutsame Vorgeschichte einer Lebererkrankung welche zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion führt, einschließlich der aktiven viralen oder anderen Hepatitis, momentaner Alkoholmissbrauch oder Leberzirrhose - Alle anderen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Befunde physischer Untersuchungen, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischen Laborbefunde, die begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder Kontraindikation durch die Verwendung eines Prüfpräparat geben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft oder Stillzeit - fehlendes Einverständnis mit der Studie und der Follow-up-Verfahren - Behandlung mit ausschließenden Medikamenten
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p><u>Studiendauer:</u> 23. Januar 2007 – 3. November 2009</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u> Die Patienten in dieser zweistufigen Studie wurden in drei Dosierungskategorien verteilt, in denen sie Kapseln mit 150 mg, 270 mg sowie 540 mg Vismodegib pro Tag erhielten.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung:</u> Stufe 1 (Dosissteigerung): An Tag 1 erhielten die Patienten in allen Kohorten eine orale Einzeldosis Vismodegib der ihnen zugewiesenen Dosierung. Am Tag 8, eine Woche nach Erhalt dieser Einzeldosis, begann jeder Patient die tägliche Dosierung gemäß zugewiesener Dosis und Zeitplan. Die Dosissteigerung wurde gemäß modifizierter Verdoppelungstechnik (bis zu 100% Anstieg zwischen den Kohorten), durchgeführt, bis das erste behandlungsbedingte unerwünschte Ereignis vom Grad ≥ 2 (nach NCI CTCAE; Version 3.0) innerhalb des DLT Beurteilungszeitraumes eintrat. Nachfolgende Dosissteigerung wurde gemäß modifizierter Fibonacci-Regel durchgeführt. Die maximale Dosis war erreicht, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximale tolerierbare Dosis (MTD) wurde überschritten: Inzidenz der dosisbegrenzten Toxizität (DLT) betrug $\geq 33\%$ (mind. 2 von 6 Patienten). • Übermäßige Pillenlast: 2 oder mehr Patienten in einer Kohorte waren nicht fähig mindestens 90% ihrer Gesamtdosis einzunehmen, die aus mindestens sieben 270 mg Kapseln pro Dosisvergabe bestand. • Pharmakokinetische (PK) Zwecklosigkeit erreicht: keine erhöhte Exposition mit zunehmender Dosis. <p>Stufe 2 (Sicherheitserweiterung):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 neu hinzugekommene Patienten wurden in einer erweiterten Sicherheitskohorte aufgenommen, wobei deren DosisEinstufung auf den Daten (Sicherheit, PK und PhD) in Stufe 1 basiert. Außerdem wurden bis zu 20 neu hinzugekommene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC) in eine separate Kohorte eingeordnet, um für diese Patienten eine vorläufige Schätzung zur Wirksamkeit von Vismodegib zu liefern. Patienten aus der BCC-Kohorte bekamen entweder die (nicht zu einer DLT führenden) tägliche Maximaldosis, oder die gleiche Dosis wie die Sicherheitserweiterungskohorte. Des Weiteren wurde eine dritte Kohorte mit neuer Formulierung (NF) mit einer Patientenzahl von 6-20 gebildet. Diese neu hinzugekommenen Patienten erhielten die 150 mg Kapsel, um die Pharmakokinetik von Vismodegib zu charakterisieren. Alle Patienten in Stufe 2 begannen die Behandlung mit der täglichen Einnahme von Vismodegib an Tag 1, und wurden nach Ablauf des DLT Beurteilungszeitraumes auf Krankheitsprogression untersucht. Gab es beim Patienten keinen Nachweis für eine Krankheitsprogression oder unerwünschte Ereignisse, konnte dieser die Behandlung mit Vismodegib fortführen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber steigender Dosen von GDC-0449 (Vismodegib) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. • Bewertung der maximalen tolerierbaren Dosis (MTD) und Charakterisierung der dosis-begrenzten Toxizität (DLT) durch Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. • Charakterisierung der pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer einzelnen Dosis bzw. mehreren Dosen Vismodegib. • Bestimmung der empfohlenen Dosis und des Zeitplans von Vismodegib zur Wirksamkeitsüberprüfung für Phase II. <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung, ob die Hemmung von Hedgehog (Hh) durch Vismodegib in menschlichen Haarfollikel und/oder der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Haut zuverlässig gemessen werden kann. Charakterisierung der Beziehung dieser pharmakodynamischen (PhD) Wirkung in einem Surrogat-Gewebe mit Dosis und Exposition.</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorläufige Beurteilung des Tumor-Response bei Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor oder fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die Vismodegib Monotherapie empfangen. <p><u>Hypothesen:</u></p> <p>Es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Sicherheitsmessgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 - Schwerwiegende UE - UE, die zum Abbruch oder Unterbrechung der Vismodegib-Einnahme führen - Todesfälle während der Studie - Dosis-begrenzte Toxizität (DLT)
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>die Teilnehmerzahl wurde auf ungefähr 42-80 bewertbare Patienten in drei oder mehr Studienzentren in den USA geplant.</p> <p>Insgesamt wurden 68 Patienten (mit allen Tumorarten, darunter auch BCC) an 3 Standorten registriert.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten wurden in der Reihenfolge, in der sie registriert wurden in die Dosis-Kohorten zugewiesen. Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllten mit Vismodegib behandelt.</p> <p>Die eingeschlossen Patienten wurden entweder in Stufe 1 oder in Stufe 2 in die Studie aufgenommen. Ein Patient in Stufe 1 wurde einer der folgenden drei Kohorten zugeordnet: „150 mg Vismodegib“, „270 mg Vismodegib“ oder „540 mg Vismodegib“. Ein Patient in Stufe 2 wurde einer der folgenden vier Kohorten zugeordnet: „BCC 150 mg Vismodegib“ oder „BCC 270 mg Vismodegib“ unter der Voraussetzung, dass dieser Patient BCC hatte. „Sicherheitskohorte 150 mg Vismodegib“ oder „Kohorte der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	neuen Formulierung 150 mg Vismodegib“. Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u> Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	In dieser Studie gab es keine formelle Hypothese zu testen. Stetige Daten wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Diskrete Daten wurden mittels absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde durch Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt. <u>Software:</u> Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit SAS durchgeführt.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss <ul style="list-style-type: none"> • Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer 	<u>Patientenfluss</u> Es wurden insgesamt 68 Patienten eingeschlossen, die allesamt die Studienmedikation erhielten. <u>Analysepopulationen</u> Die 68 Patienten, die eine Behandlung erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wurden entweder in Stufe 1 oder in Stufe 2 in die Studie aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Studienbedingung zugewiesen wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>In Stufe 1 wurde wie folgt zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg Vismodegib (n=7) • 270 mg Vismodegib (n=9) • 540 mg Vismodegib (n=4) <p>In Stufe 2 wurde wie folgt zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCC, 150 mg Vismodegib (n=6) • BCC, 270 mg Vismodegib (n=14) • Sicherheit, 150 mg Vismodegib (n=12) • Kohorte der neuen Formulierung, 150 mg Vismodegib (n=16)), davon n=10 BCC-Patienten (2 laBCC, 8 mBCC) Diese Kohorte wird im Dossier sowohl für die Wirksamkeits- als auch Sicherheitsanalysen dargestellt (Wirksamkeitspopulation und Sicherheitspopulation).
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Studiendaten: 23. Januar 2007 – 3. November 2009</p>
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

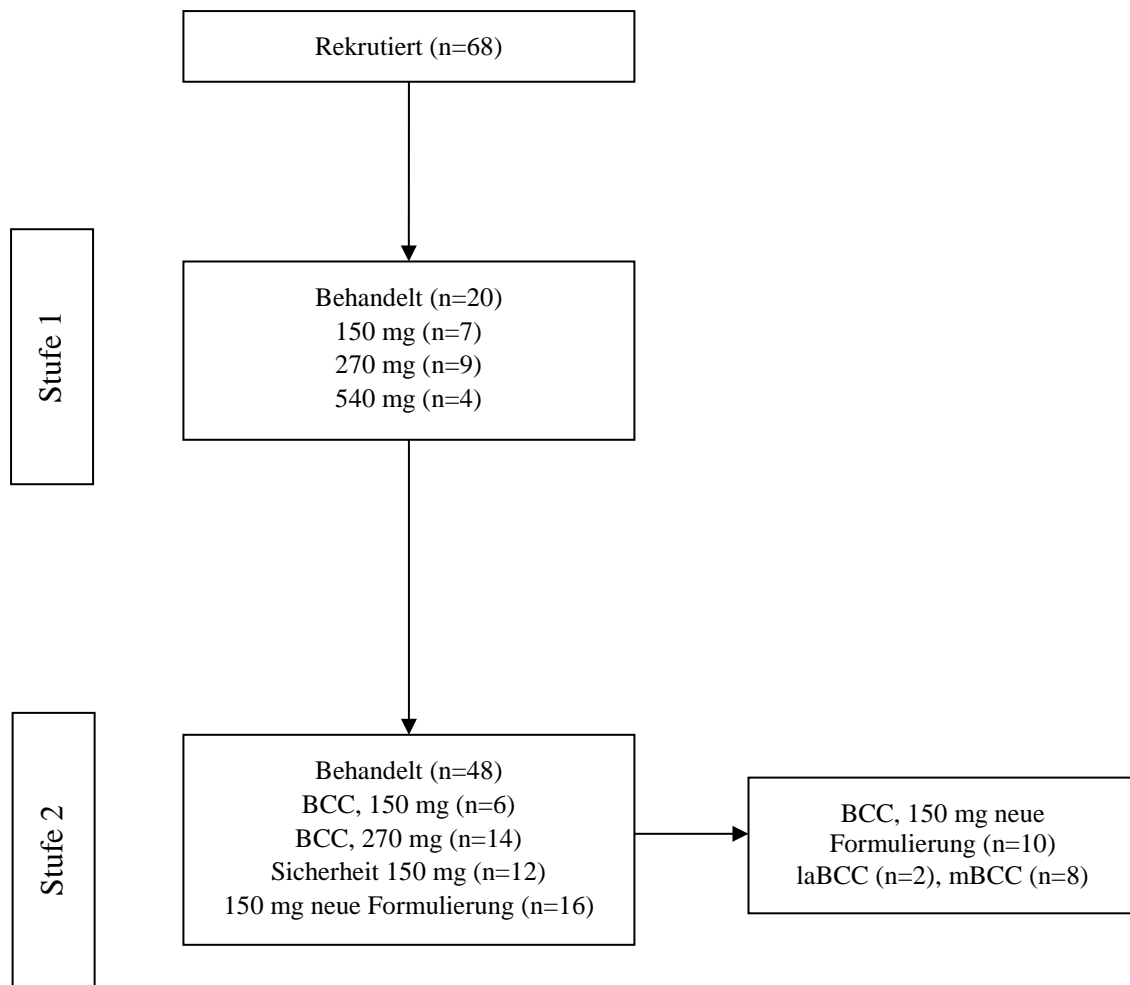


Abbildung 14: Patientenfluss der Studie SHH3925g (Phase I)

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4476g

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SHH4476g (ERIVANCE)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma [9]	CSR SHH4476g (ERIVANCE)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __IRF-bewertete Objektive Ansprechrates (primärer Endpunkt)__
diese Einschätzungen gelten analog für die Prüfarzt-bewertete Objektive Ansprechrates __

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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __IRF-bewertetes Progressionsfreies Überleben (PFS)__

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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __Gesamtüberleben__

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

Die Studie wurde einarmig und somit offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __SF-36__

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

Die Studie wurde einarmig und somit offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __Unerwünschte Ereignisse__**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

Die Studie wurde einarmig und somit offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MO25616 (STEVIE)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: MO25616 (STEVIE)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protokoll: STEVIE—A Single-Arm, Open-Label, Phase II, Multicenter Study to Assess the Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [137]	CSP MO25616 (STEVIE)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __Gesamtüberleben (OS)

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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegen nur DSMB-Auswertungen vor. Die geplante Analyse wurde noch nicht durchgeführt, da die Studie noch läuft. Aus diesem Grund können keine Aussagen zur Berichterstattung für diesen Endpunkt erfolgen.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __ Objektive Ansprechrate (Prüfarzt-bewertet) __

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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: __Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-16)

5. 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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Es liegen nur DSMB-Auswertungen vor. Die geplante Analyse wurde noch nicht durchgeführt, da die Studie noch läuft. Aus diesem Grund können keine Aussagen zur Berichterstattung für diesen Endpunkt erfolgen.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4811g

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SHH4811g (US-EAP)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [87]	CSR SHH4811g (US-EAP)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es gab keine randomisierte Zuteilung, da ein Studiendesign ohne Vergleichsgruppe vorgesehen war. Das einarmige Studiendesign wurde gewählt, da die Studie primär darauf ausgelegt war, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem BCC den Zugang zu Vismodegib zu ermöglichen, die keine zufriedenstellende Behandlungsalternative haben.

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Der Patient war unverblindet da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Behandler war unverblindet da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: ___ **Objektive Anprechrates (Prüfarzt-bewertet)** ___

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

Das Personal, welches das Zielkriterium erhoben hat war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___ Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) ___

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

Das Personal, welches das Zielkriterium erhoben hat war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH3925g (Phase I)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SHH3925g (Phase I)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An open label, Phase I Study of systemic hedgehog pathway antagonist, GDC-0449, in patients with locally advanced or solid tumors that are refractory to standard therapy or for whom no standard therapy exists [88]	CSR SHH3925g

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

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

ja **nein**

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___ Objektive Ansprechrate (Prüfarzt-bewertet) ___

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

Das Personal, welches das Zielkriterium erhoben hat war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___ Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) ___

5. 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

Das Personal, welches das Zielkriterium erhoben hat war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
