

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 A**

*Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches  
metastasiertes Basalzellkarzinom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.02.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik .....	41
4.2.1 Fragestellung .....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	54
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	89
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	91
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	92
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	92

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	92
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	92
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	93
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	93
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	96
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	101
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	101
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	101
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	103
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	103
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	106
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen – Klinische Studien in weitere Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	153
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	154
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .....	160
4.3.2.3.3.2	Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen .....	168
4.3.2.3.3.3	Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen .....	183
4.3.2.3.3.4	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen...	193
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen .....	201
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	211
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	260
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	325
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	334
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	334
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	338
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	346
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 nicht randomisierter 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 .....	349
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	349
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	351
4.7	Referenzliste.....	361
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>374</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>392</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>406</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>414</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>440</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>527</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergänzende Anforderungen des G-BA und deren Umsetzung und Darstellung im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung zu Vismodegib .....	23
Tabelle 4-2: Im ersten und zweiten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib dargestellte Studien mit der Anzahl eingeschlossener Patienten .....	24
Tabelle 4-3: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) .....	29
Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) der Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF), ergänzende Analyse für Annahmen der Wirksamkeit eines hypothetischen BSC-Arms für die Efficacy-Evaluable-Population.....	30
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum primären Endpunkt ORR aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
Tabelle 4-6: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), der MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Tabelle 4-8: Auswertung der gepoolten Sicherheitspopulation (SHH4476g, SHH3925g, SHH4610g und SHH4437g) - Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse bei aBCC-Patienten.....	37
Tabelle 4-9: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den nicht-interventionellen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Vismodegib für laBCC und smBCC .....	49
Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit Best Supportive Care (BSC) .....	51
Tabelle 4-15: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte (Darstellung entsprechend Verfügbarkeit in den jeweiligen Studien) .....	61
Tabelle 4-16: RECIST v1.0-Kriterien zur Evaluation von Ziel- und Nicht-Zielläsionen von soliden Tumoren.....	63

Tabelle 4-17: Bestimmung des Ansprechens der Zielläsionen unter Berücksichtigung von klinischem Ansprechen und bildgebenden Verfahren bei Patienten mit laBCC .....	65
Tabelle 4-18: Gesamtansprechen für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprechen unter Berücksichtigung von Ziel-, Nicht-Zielläsionen und neu aufgetretenen Läsionen .....	66
Tabelle 4-19: RECIST v1.0-basierte Darstellung der Vorgehensweise zur Bestimmung der besten bestätigten Antwort an zwei Untersuchungsterminen im Abstand von mindestens vier Wochen .....	67
Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 20. Dezember 2015).....	80
Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	93
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	93
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	94
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	94
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	95
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-40: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	101
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	102
Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Annahmen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von BSC .....	113
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Zentrenbefragung zum Thema Auftreten von Spontanremissionen bei aBCC – Anzahl behandelter aBCC/laBCC/smBCC-Patienten.....	115
Tabelle 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-49: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4476g (ERIVANCE): <i>Efficacy Evaluable</i> -Population – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population für 300 Patienten-Datenschnitt – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population für 150 Patienten-Datenschnitt – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4811g (US-EAP); klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH3925g (Phase I); klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4437g; klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen von NIELS – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen von RegiSONIC – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulation von Viscusi & Hanke, 2015 – nicht-interventionelle Studie in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) zur Vergleichbarkeit und Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext .....	148
Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-66: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus den im Dossier dargestellten interventionellen Studien (Grau unterlegt sind die gegenüber dem Dossier des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Vismodegib neuen Datenschnitte).....	155
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen interventionellen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen .....	156
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht-interventionellen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie MO25616 (STEVIE) für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	164
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus nicht-interventionellen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166



Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (primäre Analyse) .....	173
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarztbewertung (ORR/INV) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (Sensitivitätsanalyse) .....	174
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) – ergänzende Analyse für Annahmen der Wirksamkeit eines hypothetischen BSC-Arms für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population.....	176
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) für die <i>All treated</i> -Population und <i>Tissue confirmed</i> -Population (Sensitivitätsanalyse).....	177
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (ORR/INV) für die ITT-Population mit messbarer Erkrankung zur Baseline .....	178
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3915g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (ORR/INV) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population und die Sicherheitspopulation .....	179
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Analyse zur Bewertung der Tumorantwort in Studie SHH4476g (ERIVANCE) .....	180
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt Tumoransprechen aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (DOR/IRF) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (primäre Analyse) .....	187
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (Sensitivitätsanalyse) .....	188
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die ITT-Population mit messbarer Erkrankung zur Baseline .....	190
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH3925g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die Wirksamkeitspopulation...	191

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt DOR aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (PFS/IRF) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (primäre Analyse) .....	196
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population (Sensitivitätsanalyse) .....	197
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die ITT-Population .....	198
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH3925g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die Wirksamkeitspopulation ....	199
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-98: Operationalisierung der Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).....	201
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Tabelle 4-100: Ergebnisse für HRQoL aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie ( <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population) .....	204
Tabelle 4-101: Ergebnisse für HRQoL aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie ( <i>Efficacy Evaluable</i> -Population) – 6-Monats-Update und 12-Monats-Update .....	205
Tabelle 4-102: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus Studie MO25616 (STEVIE) – Sicherheitspopulation für Datenschnitte nach 150, 300 und 500 Studienteilnehmern .....	207
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus Studie SHH4476g ERIVANCE – <i>All-treated</i> -Population.....	214
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus Studien SHH4811g US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation .....	214
Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation .....	215
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie SHH4476g ERIVANCE – <i>All treated</i> -Population.....	216

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation ..	216
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation.....	217
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studie SHH4476g ERIVANCE – <i>All treated</i> -Population.....	219
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation.....	219
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation.....	219
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – <i>All treated</i> -Population.....	221
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation .....	221
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation .....	222
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) - <i>All treated</i> -Population .....	225
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation.....	225
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus den Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) - Sicherheitspopulation .....	226
Tabelle 4-120: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Unerwünschte Ereignisse von Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Unerwünschte Ereignisse von Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	231
Tabelle 4-122: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Amenorrhoe/irreguläre Menstruation) aus dem Studien SHH4476g (ERIVANCE; <i>All treated</i> -Population), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation).....	232
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Nausea (Übelkeit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated</i> -Population), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3926g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	233
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated</i> -Population), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	234

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	235
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	236
Tabelle 4-127: Ergebnisse für verminderten Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	237
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	238
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Fatigue (Müdigkeit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	239
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Tussis (Husten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation) .....	240
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Neoplasien (Neubildungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) ( <i>All treated-Population</i> ), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation).....	241
Tabelle 4-132: Zielbefunde aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie .....	249
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse für Studie SHH4437g – Safety Evaluable-Patients.....	250
Tabelle 4-134: Übersicht der Studien, die in die gepoolte Sicherheitspopulation der aBCC-Patienten (N=138) einbezogen wurden (Stand 30. Mai 2013).....	252
Tabelle 4-135: Demographische und krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013) .....	254
Tabelle 4-136: Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse bei aBCC-Patienten (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013).....	255
Tabelle 4-137: Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten unter Vismodegib-Behandlung auftraten (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013).....	256
Tabelle 4-138: Häufigkeit von Todesfällen im Studienverlauf und Todesursachen (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013) .....	257

Tabelle 4-139: Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei zwei oder mehr bzgl. der Sicherheit bewerteten Patienten vorkamen (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013) .....	258
Tabelle 4-140: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse.....	260
Tabelle 4-141: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update .....	261
Tabelle 4-142: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten.....	262
Tabelle 4-143: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse .....	263
Tabelle 4-144: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update .....	264
Tabelle 4-145: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten .....	265
Tabelle 4-146: Ergebnisse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens nach Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update .....	266
Tabelle 4-147: Ergebnisse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens nach Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten .....	267
Tabelle 4-148: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse .....	268
Tabelle 4-149: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update .....	269
Tabelle 4-150: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten .....	270
Tabelle 4-151: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des SF-36 aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 12-Monats-Update .....	270
Tabelle 4-152: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des Skindex-16 aus Studie MO25616 (STEVIE, Sicherheitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 500 Patienten .....	284
Tabelle 4-153: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) –	

Subgruppenanalyse für <i>All treated</i> -Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update).....	307
Tabelle 4-154: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation .....	308
Tabelle 4-155: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) - Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation .....	309
Tabelle 4-156: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für <i>All treated</i> -Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update) .....	310
Tabelle 4-157: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300/500 Patienten) .....	311
Tabelle 4-158: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation.....	313
Tabelle 4-159: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für <i>All treated</i> -Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update).....	314
Tabelle 4-160: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300/500 Patienten).....	315
Tabelle 4-161: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation .....	317
Tabelle 4-162: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE $\geq 3$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für <i>All treated</i> -Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) .....	318
Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (30-Monats-Update) .....	318
Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE $\geq 3$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300 Patienten) .....	320
Tabelle 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitt 500 Patienten) .....	321

Tabelle 4-166: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE $\geq 3$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation.....	323
Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (STEVIE) (Sicherheitspopulation).....	323
Tabelle 4-168: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheitspopulation) .....	324
Tabelle 4-169: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-170: Ergebnisse zum primären Endpunkt ORR aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	341
Tabelle 4-171: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	342
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkte zur Sicherheit aus den interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE), der MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-173: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	346
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) – gemäß TREND .....	441
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MO25616 (STEVIE) – gemäß TREND .....	457
Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4811g (US-EAP) – gemäß TREND .....	468
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH3925g (Phase I) – gemäß TREND .....	477
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4437g (Extension SHH3925g, SHH4610g, SHH4429, SHH4593g) – gemäß TREND .....	485
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ML29670 (NIELS) – gemäß TREND .....	498
Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ML28296 (RegiSONIC) – gemäß TREND.....	507
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Viscusi & Hanke 2015 – gemäß TREND .....	521
Tabelle 4-182 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4476g (ERIVANCE) .....	528

Tabelle 4-183 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MO25616 (STEVIE) .....	538
Tabelle 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4811g (US-EAP) .....	548
Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH3925g (Phase I).....	554
Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH4610g) .....	562
Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML29670 (NIELS) .....	566
Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML28296 (RegiSONIC).....	573
Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Viscusi & Hanke> .....	580



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vismodegib....	82
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei aBCC.....	110
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Fällen der Spontanremission beim aBCC .....	112
Abbildung 6: Patientenfluss der Studie SHH4476g (ERIVANCE) .....	456
Abbildung 7: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 150 Patienten .....	465
Abbildung 8: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 300 Patienten .....	466
Abbildung 9: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 500 Patienten .....	467
Abbildung 10: Patientenfluss der Studie SHH4811g (US-EAP) .....	476
Abbildung 11: Patientenfluss der Studie SHH3925g (Phase I).....	484
Abbildung 12: Patientenfluss der Studie SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH4610g).....	497

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Ausschlusskriterium
aBCC	Advanced Basal Cell Carcinoma (fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
ALT	Alaninaminotransaminase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
BCNS	Basal Cell Nevus Syndrome
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care
CA	Carcinoma (Karzinom)
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Datenbank für systematische Reviews)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMR	Cochrane Methodology Register
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DE	Dosiseskalation
DFS	Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLT	Dose-limited Toxicity (Dosis-begrenzte Toxizität)
DOR	Duration of Objective Response (Dauer des objektiven Ansprechens)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
E	Einschlusskriterium

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
eCRF	electronic Case Report Form
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EED	Economic Evaluation Database NHS
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoS	End of Study (Ende der Studie)
EoT	End of Treatment (Ende der Behandlung) oder frühzeitiger Abbruch
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment Database
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRF	Independent Review Facility (unabhängiges Prüfkomitee)
INV	Investigator (Prüfarzt)
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System (interaktives Web-basiertes Antwortsystem)
KI	Konfidenzintervall
k. A.	Keine Angabe
laBCC	Locally advanced Basal Cell Carcinoma (lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
LOCF	Last Observation Carried Forward
mBCC	Metastatic Basal Cell Carcinoma (metastasiertes Basalzellkarzinom)
MCS	Mental Component Summary (mentaler Summenscore)
MDASI	M. D. Anderson Symptom Inventory
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
n. a. / NA	Nicht verfügbar (not available)
n. b.	Nicht berechenbar

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. z.	nicht zutreffend
NB	Nicht berichtet
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NF	Neue Wirkstoffformulierung
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OD	Once Daily (1x täglich)
OR	Objective Response (objektives Ansprechen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p. o.	Per os (oral)
PCS	Physical Component Summary (physischer Summenscore)
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (teilweises Ansprechen)
PRO	Patient-reported Outcomes
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q	Quartal
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	Symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma (symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
StD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC, smBCC). Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus vier interventionellen Studien mit nun mehr als 700 Patienten, einer umfassenden Sicherheitsanalyse („gepoolte Sicherheitspopulation“) und ergänzenden Studiendaten aus drei nicht-interventionellen Studien (NIS; *real world evidence*). Mit dieser gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren deutlich breiteren Datenbasis werden die vom G-BA ausgesprochenen Gründe für die Befristung der Nutzenbewertung umfassend adressiert. Damit ist aus Sicht der Firma Roche Pharma AG (kurz ROCHE) eine abschließende Nutzenbewertung zu Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) möglich, die dem hohen medizinischen Bedarf nach einer wirksamen Therapie und den fehlenden, in Deutschland verfügbaren Therapiealternativen bei dieser seltenen schweren Erkrankung Rechnung trägt.

##### **Erstes Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)**

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 6. Februar 2014 zu folgendem Ergebnis (1):

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC), für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
- b) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC (smBCC): **Zusatznutzen nicht belegt**

Der Beschluss wurde auf 2 Jahre befristet.

Gründe für die Befristung waren die von der Zulassungsbehörde geforderten und im folgenden dargestellten neu einzureichenden Nachweise (1):

- eine finale Analyse der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE; 30-Monats-Update),
- eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr,
- eine Erläuterung und Darstellung der Patientenrelevanz des primären Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR),
- weitergehende Analyse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR),
- Aktualisierung der Analysen der gepoolten Sicherheitspopulation.

Diesen Forderungen wird ROCHE mit der Darstellung weiterführender Analysen, der Berücksichtigung von neuen Datenschnitten und ergänzender Evidenz aus dem klinischen Versorgungsalltag (nicht-interventionelle Studien) im vorliegenden Dossier gerecht.

### Zweites, aktuelles Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge®)

In einem Beratungsgespräch am 2. Juli 2014 wurde von ROCHE die geplante Vorgehensweise zur Erfüllung der in den Tragenden Gründen (TrG) vom 06. Februar 2014 gestellten Anforderungen erörtert (2).

Wie in Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt, wird den aus den TrG abgeleiteten Forderungen des G-BA im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren umfassend nachgekommen und neue Studiendaten werden präsentiert und bewertet.

Tabelle 4-1: Ergänzende Anforderungen des G-BA und deren Umsetzung und Darstellung im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung zu Vismodegib

G-BA TrG <sup>a</sup>	Umsetzung im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V <i>Vismodegib – Februar 2016</i>
Finale Analyse der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE)	Berücksichtigung der finalen Analyse (30-Monats-Update) von Studie SHH4476g
Interimsanalyse der Studie MO25616 (STEVIE) mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr	Berücksichtigung der Interimsanalyse von MO25616 mit Studieneinschluss von 500 Patienten
Operationalisierung und Patientenrelevanz des primären Endpunktes objektive Ansprechrate (ORR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentation zur Operationalisierung des primären Endpunktes ORR</li> <li>• Weiterführende Analysen zum Endpunkt ORR und Darstellung der Patientenrelevanz</li> </ul>
Langfristige Dauer des Ansprechens (DOR)	Darstellung von aktualisierten Daten zur Dauer des Ansprechens (DOR)
Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation	Berücksichtigung der gepoolten Sicherheitspopulation, die im Rahmen der Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht wurde.
Wirksamkeit von Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte bibliographische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC</li> <li>• Aktualisierte bibliographische Literaturrecherche zum Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC</li> <li>• Zentrenbefragung zum Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem BSC</li> </ul>
a: Aus Dokument (1).	



Darüber hinaus werden in Modul 4 Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten aus drei nicht-interventionellen Studien (NIS) berücksichtigt: ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke.

Tabelle 4-2 veranschaulicht, dass sich im aktuellen Dossier gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib nicht nur auf der Basis der deutlich gestiegenen Patientenzahl in der interventionelle Studie MO25616 (STEVIE), sondern auch durch die Darstellung der drei nicht-interventionellen Studien (*real world evidence*) die Bewertungsgrundlage und Datenevidenz deutlich verbessert hat.

Tabelle 4-2: Im ersten und zweiten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib dargestellte Studien mit der Anzahl eingeschlossener Patienten

Studien 2013 - Darstellung im Dossier	Patientenzahl 2013 (laBCC & smBCC)	Studien 2016 – Darstellung im Dossier	Patientenzahl 2016 (laBCC & smBCC)
<b>Interventionelle Studien</b>			
SHH4476g (ERIVANCE)	104	SHH4476g (ERIVANCE)	104
MO25616 (STEVIE)	300	MO25616 (STEVIE)	<b>501</b>
SHH4811g (US-EAP)	121	SHH4811g (US-EAP)	121
SHH3925g (Phase I)	33	SHH3925g (Phase I)	33
<b>Nicht-interventionelle Studien</b>			
keine	---	<b>ML29670 (NIELS)</b> – nicht-interventionelle Studie	<b>44<sup>a</sup></b>
keine	---	<b>ML28296 (RegiSONIC)</b> – nicht-interventionelle Studie	<b>88<sup>a</sup></b>
keine	---	<b>Viscusi &amp; Hanke, 2015</b> – nicht-interventionelle Studie	<b>24<sup>a</sup></b>
a: Nur laBCC-Patienten in Studie eingeschlossen.			

Insgesamt werden in Modul 4 des vorliegenden Dossiers Daten von 915 Patienten mit laBCC oder smBCC berücksichtigt, wovon 891 aus von ROCHE/GENENTECH durchgeführten interventionellen und nicht-interventionellen Studien stammen und 24 aus einer nicht-interventionellen Studie (Fallserie) ohne Beteiligung von ROCHE/GENENTECH. Über die genannten Studien hinaus werden auch die Ergebnisse einer Analyse der „gepoolten Sicherheitspopulation“ unter Berücksichtigung von 138 Patienten aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), SHH3925g (Phase I), SHH4610g und SHH4437g dargestellt. Diese vom

G-BA in den TrG geforderte Analyse wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) eingereicht.

Am 05. Mai 2015 wurde von ROCHE ein Antrag auf Fristverlängerung beim G-BA eingereicht (3). Ziel dieses Antrages war es, auch die Ergebnisse aus der finalen Analyse der Studie MO25616 (STEVIE), die mit mehr als 1.200 Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom die bisher umfangreichste Datenquelle in dieser Indikation darstellt, in das aktuelle Dossier zur Nutzenbewertung einpflegen und dem G-BA vorgelegen zu können.

Diesem Antrag auf Fristverlängerung wurde durch ein Schreiben vom 08. Juni 2015 von Seiten des G-BA nicht stattgegeben (4). ROCHE wird die in Q1 2016 verfügbaren finalen Ergebnisse der Studie MO25616 (STEVIE) im Rahmen des gesetzlichen Stellungsnahmeverfahrens berücksichtigen.

### **Fragestellung**

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet: Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) gemäß § 35a SGB V bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte? Als Endpunkte gelten eine qualitative oder quantitative Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen von Vismodegib wird unter Berücksichtigung der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) bestimmt.

### **Datenquellen**

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird primär die Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) berücksichtigt. Die weiterhin berücksichtigten interventionellen Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) werden als ergänzende Evidenz berücksichtigt. Dies gilt auch für die berücksichtigten nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke, 2015. Bei allen berücksichtigten Studien handelt es sich um einarmige interventionelle oder um nicht-interventionelle Studien, welche in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben werden. Die aus diesen Studien extrahierten Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier jeweils separat für die beiden Patientengruppen laBCC und smBCC dargestellt. Ergänzend werden Daten zur Sicherheit von Vismodegib aus der Analyse der „gepoolten Sicherheitspopulation“ (berücksichtigte Studien SHH4476g [ERIVANCE], SHH3925g [Phase I], SHH4610g und SHH4437g) dargestellt.

Für die Durchführung eines Vergleichs von Vismodegib gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC) wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Ergänzend wurde eine Befragung von dermatoonkologischen Zentren in Deutschland zum Auftreten von Spontanremissionen und Tumoransprechen bei Behandlung mit BSC für Patienten mit laBCC und smBCC durchgeführt.

Die Ergebnisse von allen berücksichtigten Studien werden im Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt und diskutiert.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib (Erivedge®) nur Studien relevant, welche die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientengruppen einschließen (5). Die zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC). Die Intervention muss Vismodegib (Erivedge®) in der zugelassenen Dosierung von 150 mg 1x täglich (OD, engl. *Once Daily*) sein.

Weiterhin werden nur Studien eingeschlossen, die patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse) berücksichtigen. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranziehen, wurden nicht in den Studienpool aufgenommen. Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevanten Publikationen oder Studien im Anwendungsgebiet lieferte, wurde die Suche auf nicht-randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen ausgeweitet.

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

Für die im vorliegenden Dossier dargestellten interventionellen und nicht-interventionellen Studien wird das Design und die Methodik entsprechend den Items 2b bis 14 (inklusive zugehöriger Flow-Charts) in Anhang 4-E dargestellt. Diese Vorgehensweise ist in Abschnitt 4.2.5.1 begründet.

Zur Darstellung der Konsistenz der Therapieeffekte wurde auf Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien zurückgegriffen. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Das Verzerrungspotenzial der im Dossier präsentierten Studien (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte für alle in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Studien als hoch verzerrt eingestuft. Da die Prävalenzen von laBCC und smBCC mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar sind, stellen die Ergebnisse der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien die bestmögliche Evidenz dar. Zunächst wurden die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen werden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im Anwendungsgebiet steht mit Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) als erstem zugelassenen Arzneimittel der Wirkstoffklasse der *Hedgehog*-Inhibitoren eine wirksame Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC) zur Verfügung, für die bisher keine zugelassene medikamentöse oder etablierte nicht-medikamentöse Therapieoption zur Verfügung stand. Der Wirkstoff unterdrückt den bei der überwiegenden Mehrzahl der BCC-Patienten pathologisch aktiven *Hedgehog*-Signalweg und hemmt somit die unkontrollierte Zellproliferation und die Entstehung von Tumoren. Vismodegib stellt seit seiner Zulassung im Jahr 2013 eine etablierte Therapieoption (6-8) dar und wurde als größter je gesehener Fortschritt für diese Patientenpopulation 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.*“ (9).

### **Best Supportive Care – zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Bewertung des Zusatznutzens einer Vismodegib-Therapie bei laBCC und smBCC-Patienten wurde im vorliegenden Dossier gemäß der Empfehlung des G-BA auf Grundlage eines Vergleichs von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vorgenommen (10).

Mit Ausnahme von Fallberichten zu Patienten mit weniger fortgeschrittenem BCC wurden in der bibliographischen Literaturrecherche keine Studien identifiziert, die eine Aussage zur Wirksamkeit (Tumoransprechen) von BSC bei Patienten mit laBCC und smBCC erlauben (Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Es wurden auch keine Publikationen identifiziert, die über Spontanremissionen bei austherapierten Patienten mit laBCC oder smBCC berichten. Zudem ergab eine durchgeführte Befragung von dermatoonkologischen Zentren in Deutschland keine Hinweise zum Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC oder smBCC (11). Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC vorliegen und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, wird im Hinblick auf ein Ansprechen für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen. Daher gilt die Annahme, dass die in den dargestellten einarmigen Studien identifizierten Behandlungseffekte für den Endpunkt ORR Vismodegib zuzuordnen sind. Da die Wirksamkeit von BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Lebensqualität (HRQoL) unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC oder smBCC nicht durchführbar.

Die aus den dargestellten interventionellen und nicht-interventionellen Studien extrahierten Studienergebnisse stellen somit die bestmögliche Evidenz dar.

### **Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten**

Wie in Tabelle 4-1 dargestellt, hat der G-BA in den Tragenden Gründen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Vismodegib u. a. neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit des Arzneimittels aus der pivotalen Phase II-Studie SHH4476g (ERIVANCE) (**30-Monats-**

**Update;** Datenschnitt vom 30. Mai 2013) und einer **Interimsanalyse der MO25616 (STEVIE) Studie mit 500 Patienten** (Datenschnitt vom 06. November 2013) gefordert. Im Folgenden werden zunächst die neuen Ergebnisse zum primären Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) und im Anschluss die Ergebnisse zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten OS, DOR, PFS, HRQoL und zur Sicherheit aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) aufgelistet. Unter anderem aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten sind diese beiden Studien für einen direkten Vergleich nicht geeignet.

#### **A) Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR)**

##### ***Patienten mit laBCC***

Bei Tumorerkrankungen mit einem erheblichen therapeutischen Bedarf, wie bei den im vorliegenden Dossier betrachteten Indikationen laBCC und smBCC, stellt die **objektive Ansprechrate (ORR)** einen möglichen Endpunkt dar, der in dieser speziellen Situation belastbare Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens liefert und auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar ist (12). Die EMA empfiehlt für exploratorische Phase II-Studien explizit die Erhebung der ORR nach internationalen Standards (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (13). Die Patientenrelevanz speziell dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität wird mit dem Fehlen von Spontanremissionen begründet. In der Indikation des BCC basiert die Bewertung dabei nicht nur auf Basis radiographischer Bildgebung, sondern auch auf Basis patientenerfahrbarer und -erlebbarer Kriterien, da die Tumore auf der Haut und deren Veränderung vom Patienten erkennbar ist. Die RECIST-Kriterien werden dabei sowohl für radiographische Bilder als auch für die klinische Bewertung ohne bildgebende Verfahren verwendet. Analysen der Ergebnisse aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) zeigen, dass die klinische Tumorbewertung (äußere Tumormaße, Ulzeration) den maßgeblichen Treiber des zusammengesetzten Endpunktes ORR darstellt und radiographischen Verfahren eine ergänzende und unterstützende Bedeutung zukommt (siehe Tabelle 4-3). Bei 37 von 38 Patienten mit Prüfarzt (INV, engl. *Investigator*)-bestimmtem Ansprechen erfolgte die Einordnung der Patienten als Responder bereits auf Basis der äußeren Tumormaße und Ulzeration, sodass die Ergebnisse zum Endpunkt ORR patientenrelevant sind.

Tabelle 4-3: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

	SHH4476g (ERIVANCE)	SHH4476g (ERIVANCE)
	Final-konfirmatorische Analyse – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>	30-Monats-Update – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>radiographischer Tumorbewertung</b>	1	1
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>klinischer Tumorbewertung</b>	37	37
Quelle: Post hoc-Responder Analyse (14). a: Efficacy-Evaluable-Population; b: Anzahl Patienten mit dokumentiertem Tumoransprechen; c: alle Visiten wurden berücksichtigt.		

In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurden bis zum 24-Monats-Update die für die Zulassung und Bewertung des Arzneimittels relevanten Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten durch ein unabhängiges Gremium (IRF, *Independent Review Facility*) und den Prüfarzt ausgewertet. Für den finalen 30-Monats-Update wurde keine IRF-Bewertung, sondern ausschließlich eine Prüfarztbewertung durchgeführt. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates eine Ansprechrate [95%-KI] von 60,3% [47,2; 71,7] bei den Studienteilnehmern mit laBCC festgestellt. In der MO25616 (STEVIE)-Studie lag dieser Wert bei 66,1%. Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC identifiziert wurde und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC gibt, muss im Hinblick auf den Endpunkt ORR für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden. Daher gilt die Annahme, dass die in den dargestellten einarmigen Studien identifizierten Behandlungseffekte für den Endpunkt ORR Vismodegib zuzuordnen sind.

#### ***Patienten mit smBCC***

Der Endpunkt ORR ist auch bei smBCC ein patientenrelevanter Endpunkt. Die durch die Behandlung mit Vismodegib erzielte Verringerung der Tumormasse und tumorassoziierter Komplikationen (u. a. Schmerzen, verursacht durch die Metastasen) über einen messbaren Zeitraum ist für den betroffenen Patienten positiv wahrnehmbar und somit patientenrelevant. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates eine Ansprechrate [95%-KI] von 48,5% [30,8; 66,2] der smBCC-Patienten festgestellt. Alle Patienten mit Ansprechen zeigten ein partielles Ansprechen (PR). In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei 37,0% der smBCC-Patienten ein Ansprechen dokumentiert. Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC identifiziert wurden und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit smBCC gibt, muss im Hinblick auf den Endpunkt ORR für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden. Daher gilt die Annahme, dass die in den dargestellten einarmigen Studien identifizierten Behandlungseffekte für den Endpunkt ORR Vismodegib zuzuordnen sind.

Im final-konfirmatorischen Datenschnitt der SHH4476g (ERIVANCE) lag die IRF-bewertete ORR von Vismodegib bei 42,8% für Patienten mit laBCC und 30,3% für Patienten mit smBCC. Um den Aspekt der Wirksamkeit von BSC weiter zu untersuchen wurde eine ergänzende Analyse der Wirksamkeit eines hypothetischen BSC Arms für die *Efficacy Evaluable*-Population in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) durchgeführt (Tabelle 4-4). In laBCC müsste die Responserate unter BSC in der Studie oberhalb von 25% liegen, in smBCC oberhalb von 10% damit in einer RCT kein signifikanter Vorteil für Vismodegib mehr gesehen worden wäre. Aus der Literaturrecherche und aus den oben genannten Befragungen ergaben sich aber keine Hinweise auf Spontanremissionen. Insgesamt erscheint es daher sehr unwahrscheinlich, dass in einer RCT eine Responserate von über 25% in laBCC bzw. über 10% in smBCC beobachtet worden wäre.

Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) der Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF), ergänzende Analyse für Annahmen der Wirksamkeit eines hypothetischen BSC-Arms für die Efficacy-Evaluable-Population

	<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>	<b>Annahmen</b>	<b>Untere Grenze des 95%- KI für das relative Risiko</b>
	<b>Vismodegib n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>BSC n/N (%)<sup>b</sup></b>	
<b>laBCC</b>	27/63 (42,9)	0/63 (0,0)	7,42
	27/63 (42,9)	16/63 (25,0)	1,03
<b>smBCC</b>	10/33 (30,3)	0/33 (0,0)	2,84
	10/33 (30,3)	3/33 (10,0)	1,11

Eigene Berechnungen mittels NCSS (NCSS, PASS and GESS, NCSS; Kaysville, Utah, USA; siehe URL: <http://www.ncss.com/support/faq/>).

a: IRF-Bewertung; final-konfirmatorischer Datenschnitt; b: hypothetische Annahme zur Bestimmung der unteren Grenze des 95%-KI.

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum primären Endpunkt ORR aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienergebnisse zum Endpunkt ORR – neue Datenschnitte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)						
	SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update			MO25616 (STEVIE) 500 Patienten		
	Gesamt- population n/N (%)	laBCC n/N (%)	smBCC n/N (%)	Gesamt- population n/N (%)	laBCC n/N (%)	smBCC n/N (%)
<b>ORR</b> <b>Anz. der Patienten mit Ansprechen (%)<sup>a</sup></b>	54/96 (56,3)	38/63 (60,3 <sup>b</sup> )	16/33 (48,5 <sup>b</sup> )	299/464 (64,4 <sup>c</sup> )	289/437 (66,1 <sup>c</sup> )	10/27 (37,0 <sup>c</sup> )
Quellen: Studienberichte von STEVIE und ERIVANCE (15, 16). a: SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarztbewertung für die Efficacy-Evaluable-Population; MO25616 (STEVIE): Prüfarztbewertung für die ITT-Population. b: SHH4476g (ERIVANCE): 20 von 38 laBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen (CR); 0 von 16 smBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen. c: MO25616 (STEVIE): 148 von 289 laBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen (CR); 2 von 10 smBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen.						

## B) Weitere patientenrelevanten Endpunkte

### *Patienten mit laBCC*

#### Mortalität

Der Endpunkt **Gesamtüberleben (OS)** ist ein akzeptiertes Maß für den in klinischen Studien gemessenen medizinischen Nutzen eines Arzneimittels. Für die SHH4476g (ERIVANCE)-Studie waren zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates 13 (20,6%) Patienten mit laBCC verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren zum Zeitpunkt der Analyse 26 (5,5%) laBCC-Patienten verstorben. In den Studien SHH4811g und SHH3925g wurde der Endpunkt Gesamtüberleben nicht bestimmt. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt OS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC nicht durchführbar.

#### Morbidität

Die durch die Behandlung mit Vismodegib erzielte Verzögerung der Krankheitsprogression bedeutet für die Patienten einen stabilen Krankheitszustand. Somit ist die **Dauer des Ansprechens (DOR)** ein für den Patienten unmittelbar erlebbares Ereignis. Die Patientenrelevanz der Verlängerung der DOR wird in der Literatur für eine Vielzahl anderer Tumore beschrieben (17-20). Die Ergebnisse aus den letzten verfügbaren Datenschnitten sind eine



weitere Bestätigung der bereits in den frühen Studienphasen sich andeutenden langfristigen Dauer des Ansprechens. Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates betrug die mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens **26,2 Monate [9,03; 37,55]** für Patienten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) mit laBCC. In der MO25616 (STEVIE) Studie zeigte sich für die Patienten eine mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens von **22,7 [16,4; NE] Monaten**. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt DOR unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC nicht durchführbar.

Eine Progression des Tumors bei Patienten sowohl mit laBCC als auch smBCC geht neben der körperlichen auch mit einer psychischen Belastung einher. Tumorassoziierte Komplikationen, welche sich bei Progress verschlechtern können, sind für laBCC-Patienten direkt wahrnehmbar und beeinträchtigen sie in ihrem täglichen Leben. Die Einschätzung der Patientenrelevanz des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** wird von mehreren wichtigen Institutionen (EMA, BfARM) und Fachgesellschaften (DGHO, ADO) geteilt. Der G-BA hat in den TrG vom 06. Februar 2014 die Komponenten „Reduktion der Tumormasse“ und „Ulzeration“ des zusammengesetzten Endpunktes ORR als patientenrelevant eingestuft. Da PFS auf Grundlage von ORR-Bewertungen definiert wird, stellt auch PFS einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Zum 30-Monats-Update der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurde in der Analyse durch den Prüfarzt für 34 (54,0%) Studienteilnehmer mit laBCC ein Progressionsereignis festgestellt. Die mediane Zeit [95%-KI] bis Progression betrug für die Prüfarzt-Analyse **12,9 Monate [10,22; 27,96]**. In der MO25616 (STEVIE)-Studie lag der Wert für die mediane Zeit [95%-KI] bis Progression bei **21,7 [20,1; 24,9] Monaten**. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC nicht durchführbar.

### **Lebensqualität**

Für das letzte verfügbare Update aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) nach 12 Monaten veränderte sich für Patienten mit laBCC der mentale Summenscore (MCS) zum Studienende (EoS) gegenüber Studienbeginn um -4,01 Punkte und für den physischen Summenscore (PCS) um -4,63 Punkte. Zum letzten verfügbaren Datenschnitt aus der Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluß von 500 Patienten veränderte sich zum Therapieende (EoT) gegenüber Studienbeginn der Gesamtscore um -15,8 Punkte. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt HRQoL unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC nicht durchführbar. Die vorliegenden Daten erlauben keine finale Einschätzung, ob durch den Einsatz von Vismodegib die krankheitsbedingte Veränderung der Lebensqualität signifikant beeinflusst ist.

### ***Patienten mit smBCC***

### **Mortalität**

Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates waren 17 (51,5%) Patienten mit smBCC verstorben. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren in der smBCC-Population 3 (9,7%) Patienten

verstorben. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt OS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit smBCC nicht durchführbar.

### **Morbidität**

Der Endpunkt **Dauer des Ansprechens (DOR)** ist auch bei smBCC ein patientenrelevanter Endpunkt. Die durch die Vismodegib-Behandlung erzielte Verringerung der Tumormasse und Vermeidung tumorassoziierter Komplikationen (u. a. Schmerzen der Metastasen) über einen messbaren Zeitraum ist für den betroffenen Patienten positiv wahrnehmbar und somit patientenrelevant. Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates betrug die Prüfarzt-bewertete mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens **14,8 Monate [5,55; 17,02]** für Studienteilnehmer mit smBCC in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie. In der ITT-Population der MO25616 (STEVIE)-Studie zeigte sich für die smBCC-Patienten eine mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens von **13,9 Monaten [4,9; NE]**. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt DOR unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit smBCC nicht durchführbar.

Eine Verlängerung des **progressionsfreien Überlebens (PFS)** stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Bei Patienten mit laBCC und smBCC kommt es bei einem Progress der Erkrankung zu einer Zunahme der Tumormasse. Dies kann sowohl den Primärtumor als auch die Fernmetastasen betreffen. Insbesondere die Metastasen an Weichteilen und Subcutis sowie den Lymphknoten sind oftmals für den Patienten direkt spürbar. Metastasen an den Knochen und der Lunge können außerdem Schmerzen und Atembeschwerden nach sich ziehen und können zur Reduktion der Lebensqualität führen. Zum 30-Monats-Update wurde in der Analyse durch den Prüfarzt für 24 (72,7%) Studienteilnehmer mit smBCC ein Progressionsereignis festgestellt. Die mediane Zeit [95%-KI] bis Progression betrug für die PFS/INV Analyse **9,3 Monate [7,39; 16,59]**. In der MO25616 (STEVIE)-Studie lag der Wert für die mediane Zeit [95%-KI] bis Progression bei **14,8 Monaten [6,7; 16,6]**. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit smBCC nicht durchführbar.

### **Lebensqualität**

Für den letzten verfügbaren Update aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) nach 12 Monaten veränderte sich für Patienten mit smBCC der mentale Summenscore (MCS) zum Behandlungsende gegenüber Baseline um -2,60 Punkte und für den physischen Summenscore (PCS) um -5,61 Punkte. Zum letzten verfügbaren Datenschnitt aus der Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluß von 500 Patienten veränderte sich zum Therapieende (EoS) gegenüber der Baseline der Gesamtscore um 5,2 Punkte. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt HRQoL unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit smBCC nicht durchführbar. Die vorliegenden Daten erlauben keine finale Einschätzung, ob durch den Einsatz von Vismodegib die krankheitsbedingte Veränderung der Lebensqualität signifikant beeinflusst ist.

Tabelle 4-6: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – neue Datenschnitte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update</b>			<b>MO25616 (STEVIE) 500 Patienten</b>		
	<b>Gesamt- population n/N (%)</b>	<b>laBCC n/N (%)</b>	<b>smBCC n/N (%)</b>	<b>Gesamt- population n/N (%)</b>	<b>laBCC n/N (%)</b>	<b>smBCC n/N (%)</b>
<b>OS Ereignisrate<sup>a</sup></b>	30/96 (31,3)	13/63 (20,6)	17/33 (51,5)	29/501 (5,8)	26/470 (5,5)	3/31 (9,7)
<b>DOR Mediane Zeit (Monate)<sup>b</sup></b>	16,1	26,2	14,8	22,7	22,7	13,9
<b>PFS Mediane Zeit (Monate)<sup>b</sup></b>	12,8	12,9	9,3	20,3	21,7	14,8
	<b>SHH4476g (ERIVANCE) 12-Monats-Update</b>			<b>MO25616 (STEVIE) 500 Patienten</b>		
<b>HRQoL<sup>c,d</sup></b>	MCS EoS:-3,54 PCS EoS:-4,96	MCS EoS:-4,01 PCS EoS:-4,63	MCS EoS:-2,60 PCS EoS:-5,61	-14,6	-15,8	5,2
Quellen: CSRs STEVIE (16) und ERIVANCE (15) sowie Post-hoc-Analysen (21, 22). a: SHH4476g (ERIVANCE): Efficacy-Evaluable-Population; MO25616 (STEVIE): ITT-Population. b: SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarztbewertung für die Efficacy-Evaluable-Population; MO25616 (STEVIE): Prüfarztbewertung für die ITT-Population. c: SHH4476g (ERIVANCE): SF-36 MCS und PCS; Veränderung zu EoS. Eine negative Veränderung entspricht einer Verschlechterung der Lebensqualität. d: MO25616 (STEVIE): Skindex-16 Gesamtscore (Dimensionen Symptome, Emotionen und Funktion), Veränderung zu EoT (Visite zum Therapieende). Eine negative Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lebensqualität.						

### C) Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

#### *Patienten mit laBCC*

Für beide Patientenpopulationen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den dargestellten interventionellen Studien in Tabelle 4-7 zusammengefasst. Es werden die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus dem Dossier 2013 der neuen Evidenz im vorliegenden Dossier gegenübergestellt. Aufgrund der Unterschiede in der Nachbeobachtungsdauer ist ein direkter Vergleich der SHH4476g (ERIVANCE) und der MO25616 (STEVIE)-Studie hinsichtlich der Ereignisraten nicht möglich. Während bei nahezu allen laBCC-Patienten mindestens ein „unerwünschtes Ereignis“ dokumentiert wurde, traten schwere unerwünschte Ereignisse in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie bei 28 der 71

laBCC-Patienten (39,4%) und in der MO25616 (STEVIE)-Studie bei 96 von 469 laBCC-Patienten (20,5%) auf. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie betrug die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 25,4% der eingeschlossenen Patienten. In der MO25616 (STEVIE)-Studie lag dieser Wert bei 38%. Mehr als die Hälfte der laBCC-Patienten aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von 3 oder 4. Die Ergebnisse aus der MO25616 (STEVIE)-Studie mit 469 laBCC-Patienten sind hinsichtlich aller dargestellten Endpunkte vergleichbar. Bei den untersuchten Endpunkten „SUE“ und „UE CTCAE 3 oder 4“ liegen die Werte in der MO25616 (STEVIE) teilweise sogar deutlich unter den aus der SHH4476g (ERIVANCE) gewonnenen Studienergebnisse. Die in beiden Studien am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse bei laBCC-Patienten waren Muskelspasmen (ERIVANCE: 73,3%; STEVIE: 63,8%), Alopezie (ERIVANCE: 66,2%; STEVIE: 61,4%) und Dysgeusie (ERIVANCE: 49,3%; STEVIE: 53,7%).

In keiner der beiden Studien wurde eine Schwangerschaft dokumentiert.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC nicht durchführbar.

#### ***Patienten mit smBCC***

Auch bei allen smBCC-Patienten wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie bei 8 der 33 smBCC-Patienten (24,2%) und in der MO25616 (STEVIE)-Studie bei 35,5% der smBCC-Patienten auf. In beiden Studien zeigten jeweils 5 Patienten und somit 15,2% bzw. 16,1% der smBCC-Patienten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von 3 oder 4 traten in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie bei 45,5% smBCC-Patienten auf. Bei keinem der aufgetretenen Todesfälle in der smBCC-Population wurde die Einnahme von Vismodegib als Todesursache dokumentiert. Die Ergebnisse aus der MO25616 (STEVIE)-Studie mit 31 smBCC-Patienten sind hinsichtlich aller dargestellten Endpunkte vergleichbar. Auch unter den eingeschlossenen smBCC-Patienten waren Muskelspasmen, Alopezie und Dysgeusie die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit smBCC nicht durchführbar.

Die Auswertung der seitens der EMA und dem G-BA geforderten Analyse der **gepoolten Sicherheitspopulation** (Patienten aus Studie SHH4476g, SHH3925g, SHH4437g und SHH4610g) ist in Tabelle 4-8 zusammengefasst (Tabelle 4-8). Die europäische Arzneimittelkommission *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) hat die im Jahr 2014 eingereichten und im vorliegenden Dossier dargestellten Daten zur gepoolten Sicherheitspopulation positiv bewertet. Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) konsistent. Es traten keine neuen Sicherheitsbefunde auf (23).

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), der MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4476g (ERIVANCE) Final-konfirmatorische Analyse	SHH4476g (ERIVANCE) 30 Monate	MO25616 (STEVIE) 300 Patienten	MO25616 (STEVIE) 500 Patienten	SHH4811g (US-EAP)	SHH3925g (Phase I)
Berücksichtigung im Dossier	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	2013
<b>Gesamtrate UE (%)</b>						
laBCC	100,0	<b>100,0</b>	92,4	<b>98,3</b>	98,4	100,0
smBCC	100,0	<b>100,0</b>	95,5	<b>100,0</b>	96,5	100,0
<b>Gesamtrate Schwerwiegender UE (%)</b>						
laBCC	26,8	<b>39,4</b>	17,6	<b>20,5</b>	14,5	0,0
smBCC	21,2	<b>24,2</b>	18,2	<b>35,5</b>	15,8	12,6
<b>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten (%)</b>						
laBCC	15,5	<b>25,4</b>	15,5	<b>38,0</b>	8,1	0,0
smBCC	6,1	<b>15,2</b>	9,1	<b>16,1</b>	3,5	12,6
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 3 (%)</b>						
laBCC	28,2	<b>35,2</b>	33,8	<b>31,8</b>	17,7	0,0
smBCC	27,3	<b>36,4</b>	40,9	<b>51,6</b>	22,8	37,6
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 4 (%)</b>						
laBCC	9,9	<b>15,5</b>	7,2	<b>4,9</b>	9,7	0,0
smBCC	3	<b>6,1</b>	0,0	<b>3,2</b>	5,3	12,6
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 5 (%)</b>						
laBCC	8,5	<b>9,9</b>	3,2	<b>4,1</b>	1,6	0,0
smBCC	3	<b>3,0</b>	4,5	<b>6,5</b>	1,8	0,0
<b>Anzahl (%) Todesfälle<sup>a</sup></b>						
laBCC	9 (12,6)	<b>16 (22,5)</b>	11 (3,7)	<b>26 (5,2)</b>	1 (2)	0 (0,0)
smBCC	7 (21,2)	<b>17 (51,5)</b>	2 (0,7)	<b>3 (0,6)</b>	2 (4)	0 (0,0)
<b>Anzahl (%) Plattenepithelkarzinom</b>						
laBCC	9 (12,7)	<b>9 (12,7)</b>	3 (1,1)	<b>8 (1,7)</b>	6 (9,7)	n. b.
smBCC	3 (9,1)	<b>3 (9,1)</b>	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>	0 (0,0)	n. b.
<b>Schwangerschaftsbezogene Ereignisse</b>						
laBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
smBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
Quellen: CSR ERIVANCE (15, 21, 24); STEVIE 300 und 500 Pat. (16, 25); SHH4811g CSR (26) und SHH3925g CSR (27-29).						
a: In der MO25616 (STEVIE)-Studie wurde bei zwei Patienten vom Prüfarzt ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib gesehen, aufgrund dessen ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurde keiner der aufgetreten Todesfälle durch Vismodegib verursacht.						
NB.: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

Tabelle 4-8: Auswertung der gepoolten Sicherheitspopulation (SHH4476g, SHH3925g, SHH4610g und SHH4437g) - Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse bei aBCC-Patienten

	<b>Vismodegib (N=138)</b> <b>n (%)</b>
Unerwünschte Ereignisse	138 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$	75 (54,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	46 (33,3)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	26 (18,8)
Todesfälle	34 (24,6)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 <sup>a</sup>	9 (6,5)
Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 4 (S. 16), 6 (S. 42), 19 (S. 68), 8 (S. 723) und 7 (S. 725) sowie Listing 2 (S. 196) (30). aBCC: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> . a: Anmerkung: Sechs Patienten verstarben <30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation.	

**Zusammenfassend** zeigt sich, dass die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu keinen neuen Sicherheitsbefunden führten. Die in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) dokumentierten UE waren durch den behandelnden Arzt in der Regel einfach zu diagnostizieren und zu behandeln. Es traten keine im Vergleich zum Ergebnisstand des ersten Nutzenbewertungsverfahrens unerwarteten UE auf. SUE, bei denen vom behandelnden Arzt ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei drei laBCC- und einem smBCC-Patienten auf. Die gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren erhöhten SUE-Gesamtraten könnten auf die längeren Beobachtungszeiträume zurückzuführen sein. Bei lediglich zwei von mehr als 600 in der SHH4476g (ERIVANCE)- und der MO25616 (STEVIE)-Studie mit Vismodegib behandelten Patienten, wurde vom Prüfarzt ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib gesehen und deshalb kann ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurde keiner der aufgetreten Todesfälle durch Vismodegib verursacht. Insgesamt zeigt sich, dass Vismodegib über ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil verfügt.

#### **D) Nicht-interventionelle Studien (NIS)**

Nicht-interventionelle Studien (NIS) spiegeln den klinischen Versorgungsalltag wieder, indem Informationen aus der Patientenbehandlung mit einem Arzneimittel gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung analysiert werden. Im Rahmen einer NIS werden weder die Diagnose, noch die Therapieentscheidung oder die Behandlung beeinflusst. Jede Entscheidung erfolgt ausschließlich gemäß ärztlicher Praxis. Durch eine NIS kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse klinischer Studien auf die Routinebehandlung

untersucht werden. Es treten hierbei jedoch grundsätzlich vielfältige Gefahren eines Bias auf, wie z. B. eine systematische Verzerrung bei der Datenerhebung und der Ergebnisauswertung durch den behandelnden Arzt.

Der G-BA hat im ersten Nutzenbewertungsverfahren weitere Erkenntnisse zum langfristigen Ansprechen der Therapie gefordert. Ergänzend zu den zuvor diskutierten Ergebnissen aus interventionellen Studien hat ROCHE dieser Forderung durch die neu aufgesetzte NIS ML29670 (NIELS) entsprochen. Zudem wurden zwei weitere NIS (RegiSONIC und Viscusi & Hanke) zur Beantwortung dieser Frage herangezogen (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den nicht-interventionellen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – Nicht-interventionelle Studien		
	ML28296 (RegiSONIC) (Datenschnitt Sept. 2015)	ML29670 (NIELS) (Datenschnitt Jan. 2016)	Viscusi & Hanke
<b>DOR oder DFS (Monate)</b> (Median; Min – Max)	9,23 (0,03-30,09) <sup>a</sup>	13,15 (7,1-NE) <sup>c</sup>	9,3 (2-21) <sup>c</sup>
Anzahl Patienten/Tumore mit Ansprechen	64 (72,7%) <sup>a,c</sup>	30 (68,2%) <sup>a</sup>	30 (96,8%)
CR	42 (47,7%) <sup>c</sup>	11 (25,0%)	17 (54,8%)
PR	22 (25,0%) <sup>c</sup>	19 (43,2%)	13 (41,9%)
SD	9 (10,2%) <sup>c</sup>	7 (15,9%)	1 (3,2%)
PD	0 (0,0%) <sup>c</sup>	1 (2,3%)	0 (0,0%)
fehlend	14 (15,9%) <sup>c</sup>	6 (13,6%)	0 (0,0%)
Rezidiv	1 (1,1%) <sup>c</sup>	n.b.	n.b.
Quellen: NIELS (31), RegiSONIC (32), Viscusi & Hanke 2015 (33) a: Zeit vom initial dokumentierten kompletten oder teilweisen Ansprechen bis entweder zur letzten dokumentierten Krankheitsbewertung bevor ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wird oder bis zum Tod. Abhängig von der wissenschaftlichen Fragestellung kann sich die DOR auf die Zeit während oder nach der Behandlung beziehen. Dargestellt als Median (Spanne) in Monaten. b: Berücksichtigt 24 Patienten mit 31 Läsionen. c: Krankheitsfreies Überleben (DFS); dargestellt als Mittelwert (Spanne) in Monaten des Zeitraums zwischen Absetzen der Therapie mit Vismodegib und Wiederauftreten der Erkrankung, Tode oder letztem verfügbaren Follow-up-Visit. d: <i>Best overall response</i> im Verlauf der Studie. e: Dargestellt als Median (95% KI) in Monaten			

Die in den nicht-interventionellen Studien dokumentierten Ansprechraten von 68,2% bis 97% und die große Anzahl von Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) bestätigen die Wirksamkeit von Vismodegib in der klinischen Routine. Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung des Endpunktes DOR in den nicht-interventionellen Studien und einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit gegenüber der SHH4476g (ERIVANCE) und der MO25616 (STEVIE)-Studie sind die hier dokumentierten Werte aus der RegiSONIC-Studie von ca. 9,23 Monaten, die Werte aus der NIELS-Studie von 13,15 Monaten und die Werte

zum krankheitsfreien Überleben (DFS) aus der Viscusi & Hanke-Studie von 9,3 nicht direkt vergleichbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Patienten mit laBCC und smBCC, die weder für eine operative Behandlung noch für eine Strahlentherapie indiziert sind, ist Vismodegib (Erivedge®) die einzig zugelassene und in Deutschland verfügbare Therapie. Im 2014 beendeten Nutzenbewertungsverfahren wurde der Nachweis geführt, dass Vismodegib eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapie für bis dahin als „austherapiert“ geltende Patienten ist. Mit den hier vorgelegten Daten wird der Nutzen und Zusatznutzen von Vismodegib auf einer breiteren Evidenzbasis bestätigt.

Im vorliegenden Dossier werden Daten aus vier interventionellen Studien mit nun mehr als 700 Patienten ergänzt um eine Analyse der „gepoolte Sicherheitspopulation“ und Daten aus drei nicht-interventionellen Studien (NIS; *real world evidence*) vorgelegt. Auf Basis einer umfassenden Berücksichtigung von in den Tragenden Gründen spezifizierter zusätzlicher Evidenz wird der vom G-BA geforderte Nachweis der Patientenrelevanz des primären Endpunktes ORR erbracht. Die neuen Analysen zum Sicherheitsprofil von Vismodegib bestätigen das bereits bekannte günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib mit den erwart- und gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen. Basierend auf dieser neuen, noch umfassenderen Datenbasis und vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs für die als „austherapiert“ geltenden Patienten mit fortgeschrittenem BCC sieht ROCHE den im ersten Nutzenbewertungsdossier beanspruchten Zusatznutzen für Vismodegib im vorliegenden Dossier als bestätigt und gerechtfertigt an.

### **Patienten mit laBCC**

Im vorliegenden Dossier konnten neben dem als beträchtlich einzustufenden IRF-bewerteten ORR neue Ergebnisse aus den Prüfarzt-bewerteten Analysen zum Endpunkt ORR und auch zum Endpunkt DOR (SHH4476g [ERIVANCE]-Studie - 26,2 Monate; MO25616 (STEVIE)-Studie – 22,7 Monate) als klinische hoch relevante Vorteile gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt werden. Zudem zeigen hypothetische Berechnungen, dass Vismodegib in einer vergleichenden Studie erst bei sehr unwahrscheinlichen Ansprechraten für BSC von über 25% bei laBCC und über 10% bei smBCC keine signifikanten Vorteile mehr hätte. Die Patientenrelevanz des primären Endpunktes ORR konnte mittels weiterführender Analysen bestätigt werden. Selbst bei Nichtberücksichtigung der Ergebnisse radiographischer Verfahren in der Studie SHH4476g verbleiben 37 der 38 Patienten Responder mit Bestätigung der Tumorantwort mindestens vier Wochen nach initialer Tumorantwort. Der G-BA hat in den TrG vom 06. Februar 2014 die Komponenten „Reduktion der Tumormaße“ und „Ulzeration“ des zusammengesetzten Endpunktes ORR als patientenrelevant eingestuft. Da der Endpunkt PFS auf Grundlage von ORR-Bewertungen definiert wird, ist die Patientenrelevanz ebenfalls für den Endpunkt PFS gegeben.



Die im vorliegenden Dossier dargestellten neuen Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den Studien SHH4476g und MO25616 und der „gepoolten Sicherheitspopulation“ führten gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge®) zu keinen neuen Erkenntnissen. Die vorliegenden Studien und die bisher gesammelten klinischen Erfahrungen weisen darauf hin, dass Vismodegib bei Patienten mit laBCC und smBCC durch ein bekanntes, günstiges Nutzen-Risiko-Profil gekennzeichnet ist.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen wird der **Zusatznutzen von Vismodegib in der Indikation laBCC als beträchtlich** eingestuft.

### **Patienten mit smBCC**

In der sehr seltenen Indikation smBCC stellt die IRF-bewertete objektive Ansprechrate im Vergleich zur Annahme „keine Wirksamkeit“ von BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Zusatznutzen bei IRF-bewerteter ORR ist beträchtlich. Die für smBCC dokumentierte Dauer des Ansprechens von 14,8 Monaten in der ERIVANCE-Studie und 13,9 Monaten in der STEVIE-Studie stellt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-) Nutzens dar. Tumorwachstum und tumorassoziierte Komplikationen, welche sich bei Progress verschlechtern können, sind für smBCC-Patienten direkt wahrnehmbar und beeinträchtigen sie in ihrem täglichen Leben, sodass der Endpunkt PFS als patientenrelevant anzusehen ist. In den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) wurden für den Endpunkt PFS-Werte von 9,3 und 14,8 Monaten bei smBCC dokumentiert. 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 bei smBCC-Patienten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar und reversibel.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen wird der **Zusatznutzen von Vismodegib in der Indikation smBCC als beträchtlich** eingestuft.

Insgesamt **zeigt sich für Patienten im Anwendungsgebiet unter der Therapie mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>), welches zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind, und für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC), zugelassen ist (34, 35).

#### **Patientenpopulation**

Die zu untersuchende Patientenpopulation sind erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (**laBCC**) und Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (**smBCC**). Diese seltenen und schweren Formen eines Basalzellkarzinoms (BCC) können bei Nicht- oder einer unzureichenden Behandlung zu deformierenden Gewebeverlusten, Ulzerationen, Schmerzen und weiteren einschränkenden Beschwerden führen. Die Lebensqualität sowie der psychosoziale Status der Patienten werden progredient beeinträchtigt.

Patienten mit **laBCC** weisen mindestens eine histologisch gesicherte BCC-Läsion  $\geq 10$  mm im längsten Durchmesser auf. Eine chirurgische Entfernung ist in diesem Stadium aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion (z. B. Amputation oder Organverlust), des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten kontraindiziert. Eine Strahlentherapie wurde entweder bereits erfolglos durchgeführt oder es besteht eine Kontraindikation (z. B.

Überschreiten der Höchstdosen oder Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven und Gefäße). Weitere kurative Behandlungsoptionen sind ausgeschöpft, so dass die Patienten als austherapiert gelten und eine supportive Behandlung (Best Supportive Care) als einzige Behandlungsmöglichkeit verbleibt.

Das symptomatisch metastasierte Basalzellkarzinom (**smBCC**) beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten symptomatischen Metastasierung eines kutanen BCC. Über Vismodegib hinaus gibt es zur Zeit keine für smBCC-Patienten zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie. Bisher hat sich auch kein strahlentherapeutisches Konzept etabliert, sodass in internationalen Leitlinien keine eindeutige Therapieempfehlung ausgesprochen wird (7, 8). Lediglich in der australischen Leitlinie wird die Rolle von Strahlentherapie als Bestandteil einer palliativen Behandlung von smBCC spezifiziert: *“Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“* (36). Im metastasiertem Stadium ist das Basalzellkarzinom entsprechend anderen metastasierten soliden Tumoren einzuordnen. Während in frühen Stadien der Metastasierung Symptome zunächst fehlen können, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung begleitend zum Metastasenwachstum unweigerlich entsprechende Beschwerden (entweder „B-Symptomatik“, wie Gewichtsverlust, nächtliches starkes Schwitzen oder Leistungsabfall oder aber „spezielle Beschwerden“, wie Hustenreiz oder Hämoptysen bei Lungenmetastasen oder neuropathische Schmerzen bei neuraler Infiltration). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) zeigen, dass von den 33 rekrutierten mBCC-Patienten ca. 80% (n=26) Symptome aufwiesen. Bei sieben Patienten sind keine Beschwerden dokumentiert worden. Alle diese Patienten konnten retrospektiv als smBCC eingeordnet werden, sodass die mBCC-Population der Studie als identisch zur smBCC-Population angesehen werden kann. Eine separate Auswertung der smBCC-Population erfolgt daher nicht.

Da die Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht nach 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. Aus diesem Grund wird auch für die Studie MO25616 (STEVIE) und die Studie SHH4811g (US-EAP), die keine Präselektion in den Ein- und Ausschlußkriterien haben, davon ausgegangen, 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 auszugehen ist.

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 gefolgert werden, dass die Prävalenzen mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar sind (37, 38). Da laBCC und smBCC Untergruppen des häufigsten Hauttumors BCC sind und nicht als eigenständige Erkrankung betrachtet werden, ist eine Einstufung als *Orphan Disease* 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**

Das zu untersuchende Arzneimittel ist Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>), welches als orale Formulierung mit einer Dosierung von 150mg pro Tag für die beiden Patientengruppen laBCC und smBCC zugelassen ist (34, 35).

### **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 Best Supportive Care (BSC) (10).

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 (10). 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 ZVT BSC und Patienten mit smBCC mit der ZVT BSC) dargestellt.

Die Auswahl der ZVT entspricht der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) für Vismodegib vom 06. Februar 2014 (39). Die ZVT wurde im Beratungsverfahren von 2014 in Vorbereitung auf die hier vorgelegte Neueinreichung des Dossiers nicht erneut thematisiert.

Unter Best Supportive Care wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA und den Tragenden Gründen (TgG) „[...] *die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*“ (1, 10). Diese Definition bedeutet, dass BSC keine spezifische antitumoröse Wirkung entfaltet. Diese Einschätzung steht im Einklang mit der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)-Definition von BSC (40).

Eine detaillierte Beschreibung 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)

### Morbidität

- Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*; ORR); IRF-bewertet
- Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*; DOR); IRF-bewertet
- Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS); IRF-bewertet

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 (*Short Form-36*)
- Skindex-16

### Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei >10% der laBCC- und smBCC-Patienten)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### **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.

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 (SHH44476g; ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen (34, 35, 41). Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) kommentiert hierzu (34): “A conditional marketing authorization 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.“

Grundlage der Bewertung von Vismodegib im vorliegenden Dossier ist primär die final-konfirmatorische Analyse der einarmigen Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) mit dem IRF-bewerteten primären Endpunkt ORR. Ergänzend werden weitere Sensitivitätsanalysen und zusätzliche Datenschnitte aus dieser Studie und Ergebnisse aus den ebenfalls einarmig angelegten interventionellen Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) und von drei nicht-interventionellen Studien (NIELS, RegiSONIC, Viscusi & Hanke) dargestellt und bewertet.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

#### Suche nach Studien mit Vismodegib

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für Vismodegib (Erivedge®) auf der Grundlage der Zulassung (34, 35) und der die Zulassung begründenden Studie SHH4476g (ERIVANCE). Weiterhin werden die interventionellen Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), SHH3925g (Phase I) sowie die nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse von systematischen Recherchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern zu Vismodegib und Best Supportive Care in den relevanten Patientenpopulationen laBCC und smBCC einbezogen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer (siehe Tabelle 4-10 bis Tabelle 4-12).

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Population (Indikation)	Erwachsene Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist <sup>a</sup></li> </ul>	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen, insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Behandlung mit Vismodegib laut Zulassung (Monotherapie 150 mg Hartkapsel einmal täglich oral)	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"> <li>• <b>Mortalität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Morbidität, z. B.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objektive Ansprechrate (ORR)</li> <li>○ Dauer des Ansprechens DOR)</li> <li>○ Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b></li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></li> </ul>	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	E6	Nicht randomisierte und/oder unkontrollierte Studien, Case Reports	A6
Publikationstyp	Quelle mit ausreichenden Informationen verfügbar: Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus einem Studienregister, etc. welche entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten) <sup>b</sup>	E7	Nicht den CONSORT-Kriterien entsprechende Publikationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Keine Einschränkungen	E9		-
<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>A: Ausschlusskriterium, E: Einschlusskriterium</p>				

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Population (Indikation)	Erwachsene Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist <sup>a</sup></li> </ul>	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen, insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Behandlung mit Vismodegib laut Zulassung (Monotherapie 150 mg Hartkapsel einmal täglich oral)	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"> <li>• <b>Mortalität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Morbidität, z. B.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objektive Ansprechrates (ORR)</li> <li>○ Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>○ Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b></li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></li> </ul>	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp (Design)	Alle Studientypen mit mind. einem Kontrollarm	E6	Nicht vergleichende Studien, Case Reports	A6
Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des TREND- bzw. des STROBE-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält <sup>b</sup>	E7	Nicht den TREND-Kriterien entsprechende Publikationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Keine Einschränkungen	E9		-
<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>A: Ausschlusskriterium, E: Einschlusskriterium</p>				



Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Population (Indikation)	Erwachsene Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist <sup>a</sup></li> </ul>	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen, insbesondere auch weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Behandlung mit Vismodegib gemäß Zulassung (Monotherapie 150 mg Hartkapsel einmal täglich oral)	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"> <li>• <b>Mortalität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Morbidität, z. B.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objektive Ansprechrate (ORR)</li> <li>○ Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>○ Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b></li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></li> </ul>	E4	Keine verwertbaren Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5		-
Studientyp (Design)	Alle Studientypen bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	E6	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die höchste verfügbare Evidenzstufe	A6
Publikationstyp	Quelle mit ausreichenden Informationen verfügbar Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus einem Studienregister, etc., welche entsprechend den Kriterien des TREND-, STROBE- oder CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten) <sup>b</sup>	E7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8		-
Sprache	Keine Einschränkungen	E9		-
<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>A: Ausschlusskriterium, E: Einschlusskriterium</p>				

### Patientenpopulation

Die in den oben genannten Tabellen (Tabelle 4-10 bis Tabelle 4-12) berücksichtigten Patientenpopulationen entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Vismodegib (5).

### Intervention

Es werden nur Studien berücksichtigt, die Vismodegib als orale Formulierung in der zugelassenen Dosierung von 150 mg einmal täglich (*Once Daily*, OD) berücksichtigen (5).

### Vergleichstherapie

Um sicherzustellen, dass bei den beiden seltenen und sehr seltenen Indikationen laBCC und smBCC alle relevanten Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care Berücksichtigung finden, wurde die Suche nicht durch eine Konkretisierung und Begrenzung der Vergleichstherapie eingeschränkt. Insbesondere wurde keine Einschränkung auf Medikamente mit Zulassung für laBCC und smBCC vorgenommen, da Vismodegib zum Zeitpunkt der ersten Dossiereinreichung in 2013 und zur erneuten Dossiereinreichung in 2016 der erste und alleinige Wirkstoff mit Zulassung und Verfügbarkeit für beide Patientenpopulationen ist.

### 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 (42) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität Bezug genommen werden.

Für die Zielpopulationen laBCC und smBCC sind die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Endpunkte (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Vismodegib für laBCC und smBCC

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiel für Erhebung/Messinstrument
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	Tod jeglicher Ursache im Studienverlauf
<b>Morbidität</b>	
Therapieansprechen	Objektive Ansprechrates (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR) Progressionsfreies Überleben (PFS)
<b>Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36 Slindex-16
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis

<b>Endpunktkategorie und Ausprägung</b>	<b>Beispiel für Erhebung/Messinstrument</b>
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis
Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei >10% der laBCC- und smBCC-Patienten)	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Gesamtrate an Patienten mit Ereignis

### **Studiendauer**

Es wurde keine Einschränkung der berücksichtigten Studiendauer vorgenommen. Auch ist eine Einschränkung der Studiendauer in beiden Patientenpopulationen wegen des langen medianen Überlebens der Patienten mit laBCC und smBCC nicht zielführend. Analog wurden keine Einschränkungen der Mindeststudiendauer vorgenommen, da ein Ansprechen auf die Behandlung bereits nach kurzer Behandlungsdauer möglich ist.

### **Studientypen**

Um eine umfassende Aussage zum Zusatznutzen von Visomodegib in den Patientenpopulationen laBCC und smBCC zu ermöglichen, wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studientyps vorgenommen.

### **Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache**

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen berücksichtigt. Die beiden Indikationen betreffen überwiegend Kaukasier, die getroffene Sprachenauswahl stellt sicher, dass die verfügbare Evidenz für die betroffene Bevölkerungsgruppe berücksichtigt wird. Falls verfügbar, wurden Studienberichte berücksichtigt und nicht Publikationen. Hinsichtlich des Publikationsjahres wurde keine Einschränkung vorgenommen.

### **Suche nach Studien mit Best Supportive Care (BSC)**

Getrennt von der Suche nach relevanten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib wurde im vorliegenden Dossier eine Suche nach Studien zur ZVT Best Supportive Care durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien von BSC für die vorliegende Nutzenbewertung sind in der nachfolgenden Tabelle 4-14 zusammengefasst:

Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit Best Supportive Care (BSC)

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Population	Erwachsene Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist <sup>a</sup></li> </ul>	E1	Kinder & Jugendliche sowie andere Indikationen und weniger fortgeschrittene Fälle von BCC	A1
Intervention	Alle bei laBCC oder mBCC patientenindividuell anwendbaren Maßnahmen der BSC; Schmerztherapie, Wundversorgung, Behandlung von Wundinfektionen, Blutungen, Ulzerationen, Juckreiz, Psychotherapie, usw.	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vismodegib</li> <li>• Sonidegib</li> <li>• Operation (inklusive Kryotherapie, „cryosurgery“)</li> <li>• Bestrahlung (Radiatio)</li> <li>• Cytotoxische Chemotherapie</li> <li>• Photodynamische Therapie</li> <li>• Topische Therapien mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 5'-Fluouracil</li> <li>○ Imiquimod, Resiquimod</li> <li>○ Ingenolmebutat</li> </ul> </li> <li>• D-Aminolävulinsäure</li> <li>• Nur Angaben zur Diagnostik, Epidemiologie usw.</li> <li>• Keine Darstellung der angewandten BSC-Maßnahmen</li> </ul>	A2
Kontrollgruppe	Keine Einschränkungen	E3	Kein Ausschluss	-
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Morbidität, z. B.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumoransprechen, z. B. als objektive Ansprechrage (ORR)</li> <li>○ Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> </li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b></li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></li> </ul>	E4	Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten	A4
Studiendauer	Keine Einschränkungen	E5	Kein Ausschluss	-
Studientyp	Alle Studientypen bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	E6	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die höchste verfügbare Evidenzstufe	A6

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Publikationstyp	Quelle mit ausreichenden Informationen verfügbar Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus einem Studienregister, etc., welche entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten) <sup>b</sup>	E7	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
Publikationsjahr	Keine Einschränkungen	E8	Kein Ausschluss	-
Sprache	Keine Einschränkungen	E9	Kein Ausschluss	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> <p>A: Ausschlusskriterium, E: Einschlusskriterium</p>				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Da die Erstzulassung von Vismodegib für die hier betrachtete Dossierneueinreichung für das Anwendungsgebiet laBCC und smBCC zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung länger als 12 Monate zurücklag, war eine bibliographische Literaturrecherche zum Wirkstoff gemäß der aktuellen Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erforderlich (42).

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und nach weiteren Untersuchungen wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE®
- EMBASE®
- EMBASE® Alert

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde zusätzlich bei der Cochrane Library in folgenden Datenbanken mitgesucht: *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*, *Cochrane Methodology Register (CMR)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Health Technology Assessment Database (HTA)* und *NHS Economic Evaluation Database (EED)*.

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte je nach Datenbank und Rechercheziel auf ein bis drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp); siehe dazu auch Anhang 4-A.

Die Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest<sup>®</sup> Dialog<sup>®</sup> abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), CDSR, CMR, DARE, HTA, EED über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A (Abschnitte 4-A1, 4-A3 und 4-A4) detailliert aufgelistet. Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 23.11.2015 in MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>/EMBASE<sup>®</sup> Alert und CENTRAL durchgeführt.

Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der definierten Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitte 4-C1, 4-C3 und 4-C4).

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Filter- bzw. Auswahloptionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht:

“vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR GDC 0449”.

Bei den Registern ICTRP und [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurde die Suche nach der Intervention kombiniert mit der Suche nach der Erkrankung:

“BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma))”

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 16.11.2015. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Zusätzlich wurde die Roche-Datenbank „Roche Trials Database: Clinical Trial Protocol Registry and Results Database“ am 16.11.2015 ebenfalls nach Studien mit dem zu



bewertenden Arzneimittel durchsucht. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien der Studienregister finden sich in Anhang 4-B (Abschnitte 4-B1, 4-B3, 4-B4).

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitte 4-D1, 4-D3 und 4-D4).

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Das Verzerrungspotenzial 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 den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.2 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (43). 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.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart, für nicht randomisierte Studien findet das TREND-Statement Anwendung. Bei allen berücksichtigten prospektiven interventionellen Studien handelt es sich um einarmige Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.3.2.3 berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für jede Studie separat dargestellt. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den in Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.2.2 zugeordnet werden können, werden als nicht patientenrelevant angesehen und bleiben in der vorliegenden Bewertung unberücksichtigt. Von den in der Arzneimittel-Nutzenverordnung genannten Kriterien wird nicht abgewichen.

### **Studiencharakteristika**

Es werden einarmige, prospektive interventionelle Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation, berücksichtigt. Die Ergebnisse für die berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte werden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) mittels eines Vergleichs diskutiert.

### **Patientencharakteristika**

Die Ergebnisse beziehen sich auf die beiden getrennt betrachteten Patientengruppen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) und symptomatisch metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC). Weitere Patientencharakteristika, die in der Darstellung der Subgruppen berücksichtigt werden, sind:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- ECOG-Performance-Status

Der Patientenfluß in den berücksichtigten Studien wird pro Studie jeweils in einem Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 6 bis Abbildung 12), die Angaben zur Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen sowie Gründe für einen gegebenenfalls vorzeitigen Therapieabbruch enthalten.

### **Berücksichtigte Studiendauer**

Im Anhang 4-E sind alle berücksichtigten interventionellen Studien und nicht-interventionellen Studien ausführlich dargestellt.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß § 5 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) sind Gesamtmortalität, ORR, DOR, PFS, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse patientenrelevante Zielgrößen. Die im Dossier berücksichtigten Endpunkte sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-15: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte (Darstellung entsprechend Verfügbarkeit in den jeweiligen Studien)

Endpunkt	Operationalisierung
<b>Verlängerung des Überlebens</b>	
<b>Mortalität</b>	Gesamtmortalität (OS)
<b>Verbesserung des Gesundheitszustandes</b>	
<b>Tumoransprechrates</b>	Objektive Ansprechrates (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR)
<b>Krankheitsfortschritt</b>	Progressionsfreies Überleben (PFS)
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>	
<b>Lebensqualität (allgemein)</b>	SF-36, Skindex-16
<b>Verringerung von Nebenwirkungen</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
	Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5
	Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei >10% der laBCC- und smBCC-Patienten)
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Quelle: Eigene Darstellung.	

### ***Mortalität***

Der Endpunkt Mortalität wird mit Hilfe von Daten zur Gesamtmortalität (Mortalität jeglicher Ursache im Verlauf der Studie) erhoben. Für die final-konfirmatorische Analyse wurden alle Ereignisse zwischen Einschluss in die Studie und Studienende nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde getrennt für laBCC, smBCC und die Gesamtpopulation berichtet.

In beiden betrachteten Patientenpopulationen liegen ausschließlich einarmige Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vismodegib vor. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist für laBCC und smBCC zu variabel (44), so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

**Objektives Ansprechen (OR) und Objektive Ansprechrate (ORR)**

Die Auswahl von Zielläsionen bei Patienten mit laBCC zur Beurteilung des klinischen Tumoransprechens auf eine Behandlung mit Vismodegib 150 mg OD erfolgte durch den jeweiligen Prüfarzt unter Berücksichtigung der Kriterien (45, 46):

- Zielläsionen waren äußerlich sichtbar
- Zielläsionen waren auswertbar unter Anwendung der RECIST v1.0-Kriterien

Die Beurteilung des klinischen Ansprechens erfolgte auf der Grundlage des objektiven Ansprechens (OR). Das objektive Ansprechen ist ein kombinierter Endpunkt unter Berücksichtigung von vier unabhängigen patientenrelevanten Morbiditätsparametern (45, 46):

- Klinische Tumorbewertung:
  - Externe Tumorgröße
  - Ulzeration (Patienten die bei Studienbeginn eine Ulzeration aufwiesen)
  - Auftreten neuer Läsionen
- Radiographische Tumorbewertung mittels RECIST v1.0 (Patienten mit Bildgebung bei Studienbeginn)

Zudem wurden Digitalphotographien und histologische Tumorbiopsien der Zielläsionen zum Studienbeginn und im Verlauf der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen.

Der präspezifizierte primäre Endpunkt ORR in Studie SHH4476g wurde unabhängig vom Prüfarzt durch eine unabhängige Instanz (*Independent Review Facility*, IRF) erhoben. Darüber hinaus wurde der Endpunkt ORR durch den Prüfarzt erhoben und als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Beide Analysen von ORR für die Patientenpopulationen laBCC und smBCC werden in Modul 4 als präspezifizierter primärer Endpunkt und Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Die EMA empfiehlt für explorative Phase II-Studien explizit die Erhebung von ORR nach internationalen Standards, insbesondere RECIST (47). Für einarmige klinische Studien wird die Berücksichtigung von ORR als primärer Endpunkt befürwortet (*“may be reported as primary outcome“*). Ebenso wird ein externer Review des Tumoransprechens explizit empfohlen, die Patientenrelevanz dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität wird mit dem Fehlen von Spontanremissionen begründet. Zusammenfassend führt das CHMP aus, dass Ergebnisse zum Endpunkt ORR auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar sind (13). Das Studiendesign und die Operationalisierung des Endpunktes ORR in der Phase II-Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) folgt den zuvor genannten Kriterien der EMA, ORR ist ein patientenrelevanter und messbarer Endpunkt (12).

Für Erkrankungen ohne ausreichende therapeutische Möglichkeiten und im Fall, dass ein erheblicher Tumorrückgang bzw. eine vollständige Remission der Prüfmedikation zugeordnet werden kann, empfiehlt die FDA die objektive Ansprechrate (ORR) als geeigneten Studienendpunkt (44). Hierbei definiert die FDA ORR als die Summe der Patienten mit einer partiellen (PR) oder kompletten Remission (CR). Vergleichbar den Anforderungen der EMA,

erfüllt das Studiendesign und die Operationalisierung des Endpunktes ORR in der Phase II-Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) auch den Anforderungskatalog der FDA, was auch aus dem beschleunigten Zulassungsverfahren für Vismodegib abgeleitet werden kann.

Da zum Zeitpunkt der Durchführung von Studie SHH4476g (ERIVANCE) keine Vorerfahrungen aus vergleichbaren früheren klinischen Studien vorlagen und somit Studie SHH4476g (ERIVANCE) die erste jemals durchgeführte klinische Studie für Patienten mit laBCC und smBCC war, erfolgte die Auswahl der Morbiditätskriterien und Festlegung der Ansprechkriterien für den primären Endpunkt ORR unter Berücksichtigung der RECIST v1.0-Kriterien für bildgebende Verfahren bei soliden Tumoren als bestmögliche validierte Entscheidungsgrundlage (13, 48). Vergleichbar der erprobten Bewertung des Tumoransprechens mittels radiographischer Verfahren erfolgte in Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Einordnung der Veränderung der äußeren Tumormaße und die Bestimmung der besten bestätigten Tumorantwort (*best confirmed response*) ebenfalls unter Anwendung der RECIST v1.0-Kriterien (24, 49). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode zur Messung des Krankheitsverlaufs bei soliden Tumoren (50-52).

Die in Studie SHH4476g (ERIVANCE) berücksichtigten RECIST v1.0-Kriterien unterscheiden vier unterschiedliche Dimensionen des Tumoransprechens (CR, PR, PD und SD), die entsprechend Tabelle 4-16 operationalisiert werden. Berücksichtigt werden ergänzend zu den bei Studienbeginn ausgewählten Zielläsionen auch alle sonstigen Läsionen zur Baseline und im Verlauf der Studie neu auftretende Läsionen. Eine Reduktion des längsten Tumordurchmessers der Zielläsionen um  $\geq 30\%$  gegenüber Studienbeginn wird als Tumoransprechen eingeordnet, ein Anstieg des längsten Tumordurchmessers um  $\geq 20\%$  entspricht einer Krankheitsprogression, jede Veränderung von  $< +30\%$  bzw.  $> -20\%$  gegenüber Studienbeginn wird als stabile Erkrankung eingestuft (13, 48). Diese bei der Bewertung solider Tumoren mittels radiographischer Verfahren (CT/MRT) akzeptierten RECIST-Definitionen der Tumorantwort wurden in Studie SHH4476g (ERIVANCE) auch auf die klinische Tumorbewertung mittels Messung der äußeren Läsionsausdehnung von definierten Zielläsionen bei Patienten mit laBCC und smBCC angewandt.

Tabelle 4-16: RECIST v1.0-Kriterien zur Evaluation von Ziel- und Nicht-Zielläsionen von soliden Tumoren

Tumorantwort	RECIST v1.0-Kriterien
<b>Zielläsionen</b>	
CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschwinden von allen Zielläsionen</li> </ul>
PR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 30\%</math> Reduktion der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen gegenüber Studienbeginn</li> </ul>
PD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20\%</math> Anstieg der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen versus dem geringsten gemessenen Wert für die Summe der längsten Durchmesser oder</li> <li>• Auftreten von einer oder mehrerer neuer Läsionen</li> </ul>



Tumorantwort	RECIST v1.0-Kriterien
SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weder PR oder PD</li> </ul>
<b>Nicht-Zielläsionen</b>	
CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschwinden von allen Nicht-Zielläsionen und</li> <li>• Normalisierung der Tumormarker-Werte</li> </ul>
Unvollständige Antwort, SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbleib von einer oder mehreren Nicht-Zielläsionen und/oder</li> <li>• Verbleib der Tumormarker-Werte oberhalb des Normalwertes</li> </ul>
PD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen und/oder eindeutige Progression von bestehenden Nicht-Zielläsionen</li> </ul>
Quellen: (13, 48) CR: Vollständiges Ansprechen ( <i>Complete Response</i> ); PD: Krankheitsprogression ( <i>Progressive Disease</i> ); PR: Partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> ); RECIST v1.0: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> , Version 1.0; SD: Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> ).	

Studienteilnehmer mit laBCC in Studie SHH4476g (ERIVANCE) die mindestens eines der nachfolgend genannten Kriterien erfüllten wurden als Studienteilnehmer mit **Krankheitsprogression (*Progressive Disease*; PD)** eingestuft:

**Radiographische Tumorbewertung** (mittels RECIST v1.0 für Studienteilnehmer mit radiographischer Messung):

- $\geq 20\%$  Anstieg der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen
- Krankheitsprogression von Nicht-Zielläsionen
- Neu aufgetretene Läsionen

**Klinische Tumorbewertung:**

- $\geq 20\%$  Anstieg der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen, bestimmt durch Messung der äußeren Läsionsausdehnung
- Neu aufgetretene Läsionen, bestimmt mittels körperlicher Untersuchung
- Neu aufgetretene und bleibende Ulzeration der Zielläsionen ohne Anzeichen von Heilung für mindestens 2 Wochen

Studienteilnehmer mit laBCC in Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden als Patienten mit **Ansprechen (Responder)** eingestuft, insofern keines der zuvor angeführten Kriterien und mindestens eines der nachfolgend aufgeführten Kriterien zutraf:

**Radiographische Bewertung:**

- $\geq 30\%$  Reduktion der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen im Vergleich zu Studienbeginn, gemessen mittels RECIST v1.0 für Studienteilnehmer mit radiographischer Messung.

**Klinische Bewertung:**

- $\geq 30\%$  Reduktion der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen bestimmt durch Messung der äußeren Ausdehnung
- Vollständige Auflösung der Ulzeration von allen Zielläsionen

Studienteilnehmer, für die keines der zuvor genannten Kriterien zutrif, wurden als Patienten mit einer **stabilen Erkrankung (Stable Disease; SD)** eingestuft.

Innerhalb der Gruppe von Studienteilnehmern mit Ansprechen, wie zuvor beschrieben, wurde unterschieden zwischen Patienten mit vollständigem Ansprechen (entspricht einem vollständigen Verschwinden der Läsion) und allen sonstigen Patienten mit partiellem Ansprechen.

Nach Ermittlung des Tumoransprechens für die vier Morbiditätsparameter, wie zuvor beschrieben, wird das Gesamtansprechen für die Zielläsionen unter Anwendung der klinischen und der radiographischen Tumorbewertung nach dem in Tabelle 4-17 gezeigten Schema ermittelt. Ein Tumoransprechen liegt für die Zielläsionen nur vor, falls für das klinische Ansprechen und/oder bildgebende Verfahren ein partielles oder vollständiges Ansprechen ermittelt wurde und für keine der Antwortdimensionen eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. Bei Patienten ohne bildgebende Verfahren finden ausschließlich Kriterien des klinischen Ansprechens Anwendung.

Tabelle 4-17: Bestimmung des Ansprechens der Zielläsionen unter Berücksichtigung von klinischem Ansprechen und bildgebenden Verfahren bei Patienten mit laBCC

<b>Klinisches Ansprechen<sup>a</sup></b>	<b>Radiographische Verfahren<sup>a</sup></b>	<b>Klinisches Ansprechen und radiographisches Verfahren<sup>a</sup></b>
Ansprechen (CR oder PR)	Keine Progression (Nicht-PD)	Ansprechen <sup>a,d</sup>
Stabile Erkrankung (SD)	Ansprechen (CR oder PR)	Ansprechen <sup>d</sup>
Stabile Erkrankung (SD)	Stabile Erkrankung (SD)	Stabile Erkrankung (SD)
Krankheitsprogression (PD)	Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Krankheitsprogression (PD) <sup>c</sup>
Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Krankheitsprogression (PD)	Krankheitsprogression (PD) <sup>c</sup>

Quelle: (13, 48).

a: Für eine Einordnung als CR oder PR war es erforderlich, jedes initiale Ansprechen nach  $\geq 4$  Wochen zu bestätigen.

b: Für Patienten mit klinischem Ansprechen erfolgt die eine endgültige Einordnung als CR oder PR unter Berücksichtigung einer histologischen Analyse der Biopsien.

c: Bei Feststellung einer Krankheitsprogression durch den Prüfarzt liegt eine Fortsetzung der Behandlung mit Vismodegib im Ermessen des Prüfarztes und sollte fortgesetzt werden, falls die begründete Annahme

besteht.

d: Histopathologische Bestätigung eines Ansprechens durch unabhängige Instanz (IRF).

CR: Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); PD: Krankheitsprogression (*Progressive Disease*);

PR: teilweises Ansprechen (*Partial Response*); SD: Stabile Erkrankung (*Stable Disease*).

Nach Festlegung des Ansprechens für die Zielläsionen, wie in Tabelle 4-17 dargestellt, erfolgt die Ermittlung des Gesamtansprechens unter ergänzender Berücksichtigung von Nicht-Zielläsionen und neu aufgetretenen Läsionen nach dem in Tabelle 4-18 dargestellten Schema. In Übereinstimmung mit den RECIST v1.0-Kriterien gilt, dass ein Gesamtansprechen nur dann festgestellt wird, wenn

- für die Zielläsionen ein Ansprechen (CR, PR) festgestellt wurde und
- für Nicht-Zielläsionen keine Krankheitsprogression festgestellt wurde und
- keine weiteren Läsionen im Verlauf der Studie aufgetreten waren.

**Zusammenfassend** lässt sich festhalten, dass bei Anwendung der RECIST v1.0-Kriterien auf definierte Zielläsionen und Berücksichtigung von Nicht-Zielläsionen und neu aufgetretenen Läsionen nur dann ein Gesamtansprechen vorliegt, wenn die Zielläsionen auf eine Behandlung mit Vismodegib angesprochen haben ohne dass für die anderen beiden Kategorien eine Krankheitsprogression festgestellt wurde (siehe Tabelle 4-18). Dies vorausgesetzt, erscheint eine ausschließliche Betrachtung der Zielläsionen für die Bestimmung einer Tumorantwort ausreichend, da jede Veränderung der Nicht-Zielläsionen zu einer sofortigen Einstufung als Krankheitsprogression führt. Die in Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 beschriebene Vorgehensweise findet zu jeder Studienvisite Anwendung.

Tabelle 4-18: Gesamtansprechen für alle möglichen Kombinationen von Tumoransprechen unter Berücksichtigung von Ziel-, Nicht-Zielläsionen und neu aufgetretenen Läsionen

Ansprechen Zielläsion	Status Nicht-Zielläsion	Auftreten neuer Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	Unvollständiges Ansprechen/SD	Nein	PR
PR	Nicht-PD	Nein	PR
SD	Nicht-PD	Nein	SD
PD	Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Ja oder Nein	PD
Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Ja	PD

CR: Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); PD: Krankheitsprogression (*Progressive Disease*); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); SD: Stabile Erkrankung (*Stable Disease*).

Den Anforderungen des RECIST v1.0-Kriterienkatalogs folgend war das objektive Ansprechen in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) definiert als vollständiges Ansprechen (CR) oder teilweises Ansprechen (PR) – siehe Tabelle 4-18 - an zwei aufeinander folgenden Untersuchungsterminen im Abstand von mindestens vier Wochen. Zur Einordnung des Ausmaßes des Ansprechens wurde die beste bestätigte Antwort (*best confirmed response*) entsprechend dem in Tabelle 4-19 dargestellten Schema bestimmt.

Tabelle 4-19: RECIST v1.0-basierte Darstellung der Vorgehensweise zur Bestimmung der besten bestätigten Antwort an zwei Untersuchungsterminen im Abstand von mindestens vier Wochen

Erste berücksichtigte Antwort	Zweite berücksichtigte Antwort <sup>a</sup>	Beste bestätigte Antwort ( <i>best confirmed response</i> )
Vollständiges Ansprechen (CR)	Vollständiges Ansprechen (CR)	Vollständiges Ansprechen (CR)
Vollständiges Ansprechen (CR)/ Partielles Ansprechen (PR)	Stabile Erkrankung (SD)/ Krankheitsprogression (PD)	Stabile Erkrankung (SD)
Partielles Ansprechen (PR)	Vollständiges Ansprechen (CR)/ Partielles Ansprechen (PR)	Partielles Ansprechen (PR)
Stabile Erkrankung (SD)	Beliebig (CR oder PR oder SD oder PD)	Stabile Erkrankung (SD)
Krankheitsprogression (PD)	Keine weitere Evaluation	Krankheitsprogression (PD)

Quelle: (13, 48).  
a: Für eine Einordnung als CR oder PR war es erforderlich, jedes initiale Ansprechen (CR oder PR) nach  $\geq 4$  Wochen zu bestätigen.  
CR: Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); PD: Krankheitsprogression (*Progressive Disease*); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); SD: Stabile Erkrankung (*Stable Disease*).

#### Die Operationalisierung der vier berücksichtigten Morbiditätskriterien

- externe Tumorgroße,
- Ulzerationsgrad (Patienten die bei Studienbeginn eine Ulzeration aufwiesen),
- Auftreten neuer Läsionen und
- radiographische Verfahren mittels RECIST v1.0 (Patienten mit Bildgebung bei Studienbeginn)

wurde wie folgt umgesetzt:

#### Externe Tumorgroße

Die Lage der Basalzellkarzinome an der Hautoberfläche erlaubt eine unmittelbare visuelle und palpatorische Beurteilung der Läsionen. Auch sind Basalzellkarzinome mit Ausnahme des sklerodermiformen Wuchstyps recht gut gegen die infiltrierte Umgebung abgrenzbar. In der klinischen Praxis kommt einer genauen visuellen Untersuchung des Basalzellkarzinoms unter Anwendung von Dermatoskopie/Auflichtmikroskopie, dem palpatorischen Befund sowie bei Bedarf Mapping-Biopsien eine hervorgehobene Bedeutung zur Bestimmung des Tumorausmaßes zu (6-8, 36).

Die horizontale Ausdehnung des Tumors kann mit Zentimetermaß gut bestimmt werden. Sie eignet sich als einfach durchzuführende und valide Verlaufskontrolle zur Beurteilung von Tumorprogression und Behandlungserfolg. In Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde der maximale klinische Tumordurchmesser (in cm) für jede Zielläsion bestimmt.

### **Ulzeration**

Neben dem Tumorrückgang, gemessen als externe Tumormaße, ist die Abheilung der Ulzeration ein weiteres, unmittelbar patientenrelevantes Therapieziel. Bei einem Ansprechen auf eine Tumorthherapie kommt es in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn zu einer deutlichen Größenreduktion des Tumors (Reduktion des Tumordurchmessers und der Tumordinfiltration, das Areal des Tumors wird weicher) und zu einem Abheilen der Ulzeration. Damit verbunden ist eine zunehmende Reduktion und Unterdrückung von tumorassoziierten Komplikationen, wie Nässen, Bluten und Superinfektion der Ulzeration und damit einhergehende Symptome wie z. B. Schmerzen. Im Fall einer Krankheitsprogression gelten die gleichen Komplikationen und Symptome in umgekehrter Weise.

Durch das Zusammenwirken dieser Kriterien kann der Patient den Therapieerfolg unmittelbar im Alltag erleben; der Tumor wird kleiner oder verschwindet, die Ulzeration ist reduziert oder verschwindet und tumorassoziierte Symptome vergehen ebenfalls. Im täglichen Leben des Patienten wirken sich diese Veränderungen unmittelbar aus: weniger bis keine Verbandswechsel, Reduktion erforderliche Arztbesuche und damit verbundener Zeitaufwand, Normalisierung des Aussehens sowie des Körpergeruchs und dadurch bedingt eine Normalisierung des Tagesablaufs, der Lebensführung und von sozialen Kontakten (44, 49). Die unmittelbare Wahrnehmung hat zudem einen direkten förderlichen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden des Patienten.

### **Radiographische Verfahren**

Neben den zuvor genannten Kriterien für eine klinische Bewertung sind bildgebende Verfahren weitere zentrale Maßnahmen für eine Gesamtbeurteilung der Erkrankung und eines Therapieerfolgs. Während sich die horizontale Ausdehnung eines Tumors und der Erfolg einer Behandlung einfach mittels eines Zentimetermaßes, Inspektion und Palpation bestimmen und sich demnach meist anhand des sichtbaren Erscheinungsbildes beurteilen lässt, gilt dies nicht für die vertikale Ausdehnung eines Tumors. Eine schlüssige Beurteilung der Infiltrationstiefe eines Basalzellkarzinoms erfordert eine Untersuchung der Textur von Haut und Unterhaut und der Verschieblichkeit des Tumors zum unterliegenden Gewebe. Ist die Haut mit den darunterliegenden Schichten (Haut, Knorpel, Muskel, etc.) „verbacken“, so kann die Infiltrationstiefe des Tumors mittels radiographischer Verfahren bestimmt werden. Während für oberflächliche „grasende“ Basalzellkarzinome eine alleinige Beurteilung mittels klinischer Untersuchung als qualitativ bessere und ausreichende Lösung erscheint, gilt dies nicht für Tumore mit vertikaler Ausdehnung. In diesem Fall sind radiographische Verfahren erforderlich, um die Gesamtausdehnung des Tumors zu erfassen.

***Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)***

Die Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) erlaubt eine Einschätzung, über welchen Zeitraum das Ansprechen bei Verabreichung von Vismodegib erhalten bleibt. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit zwischen erstmaligem Ansprechen (CR oder PR) - wie zuvor beschrieben - und nachfolgend der frühesten dokumentierten Krankheitsprogression (PD) oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten verordneten Studienmedikation. Analog zur Vorgehensweise für ORR folgt die Festsetzung der Antwortkriterien für den Endpunkt DOR basierend auf klinischer und radiographischer Tumorbewertung und der im vorangegangenen Abschnitt dargestellten RECIST v1.0-Kriterien.

Der sekundäre Endpunkt Dauer des objektiven Ansprechens in Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde durch eine unabhängige Instanz (IRF) erhoben. Eine ergänzende Erhebung des Endpunktes ORR erfolgte durch den Prüfarzt und wird in Modul 4 als Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die Patientenrelevanz des Endpunktes DOR ergibt sich aus der unmittelbaren Patientenrelevanz der einzelnen zugrundeliegenden Antwortkomponenten für die Zielindikationen laBCC und smBCC.

RECIST v1.0-Kriterien definieren die Dauer des Gesamtansprechens als Zeit zwischen dem erstmaligen Ansprechen (CR, PR, je nachdem was zuerst auftrat) bis zum ersten objektiv dokumentierten Auftreten eines Rezidivs oder Krankheitsprogression (13, 48). Weiterhin definiert RECIST v1.0 die Dauer des vollständigen Ansprechens als Zeit zwischen dem erstmalig aufgetretenen vollständigen Ansprechen (CR) und dem ersten objektiv dokumentierten Auftreten eines Rezidivs.

***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit zwischen Einschluss in die klinische Studie und dem Zeitpunkt einer erstmalig aufgetretenen Krankheitsprogression (PD) oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt PFS wurde durch den Prüfarzt bestimmt und unabhängig davon anschließend durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRF) beurteilt (24, 49). Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST v1.0-Kriterien (13, 48). Der sekundäre Endpunkt PFS in Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde durch eine unabhängige Instanz (Independent Review Facility; IRF) erhoben. Eine ergänzende Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte durch den Prüfarzt und wird in Modul 4 als Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. In Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden wird PFS als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Neben OS stuft die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt ein, unabhängig davon, ob darüber hinaus eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden kann. Eine PFS-Verlängerung ist für die EMA ein *Benefit* für den Patienten (12). Genauer begründet wurde dies von der *CHMP Scientific Advisory Group*. Für diese besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Progression und dem Beginn bzw. der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome. Eine Verbesserung des PFS sei wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der

Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe (53).

Für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt PFS einen klinisch relevanten Endpunkt dar. Voraussetzung für die Ableitung einer klinisch relevanten Wirkung ist dabei, dass die Ergebnisse für PFS und für OS nicht im Widerspruch zueinander stehen (54).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) stellt fest, dass PFS einen relevanten klinischen Endpunkt in der palliativen onkologischen Therapie darstellt (50).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft. Die allgemeine Lebensqualität wird in dem vorliegenden Dossier für Studie SHH4476g (ERIVANCE) mittels des SF-36 (*Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey*), einem etablierten und validierten Instrument dargestellt (55, 56). In der Studie MO25616 (STEVIE) wird die krankheitsbezogene Lebensqualität mittels des etablierten und validierten Instrumentes Skindex-16 dargestellt (57, 58).

Die Erhebung des sekundären Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) unter Anwendung von generischen (SF-36) und gesundheitsbezogenen (Skindex-16) Fragebögen ohne Beteiligung durch den Prüfarzt, Studienpersonal oder eine unabhängige Instanz (IRF). Die Dokumentation der Lebensqualität erfolgte ausschließlich durch die Patienten.

Der SF-36 ist ein Fragebogen zur Erhebung der allgemeinen Lebensqualität, der auch für Hauterkrankungen eine Einordnung des Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten erlaubt. Der SF-36 umfasst 36 Fragen mit acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Der SF-36 misst das subjektive Befinden des Patienten und evaluiert direkt seine körperliche, soziale und emotionale Funktionsfähigkeit sowie sein psychisches und physisches Wohlbefinden (51). Für eine Einschätzung des in der jeweiligen Frage berücksichtigten Effektes auf die Lebensqualität sind die Patienten aufgefordert, eine Zuordnung auf einer linearen Skala von 0 (Tod) bis 100 (vollständige Lebensqualität) zu treffen; eine Änderung um 5 Punkte wurde als minimaler, klinisch relevanter Unterschied bestimmt (55).

Der Skindex-16 ist ein Fragebogen zur Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, der für dermatologische Erkrankungen eine Einordnung des Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten erlaubt. Der Skindex-16 umfasst 16 Fragen mit drei Dimensionen (Symptome, Emotionen und Funktionsfähigkeit). Anhand des Fragebogens wird das subjektive Befinden des Patienten gemessen, nachfolgend werden die Antworten des Patienten den drei Dimensionen zugeordnet. Für eine Einschätzung des in der jeweiligen

Frage berücksichtigten Effektes auf die Lebensqualität sind die Patienten aufgefordert zwischen den Kategorien „nie“, „selten“, „gelegentlich“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ auszuwählen. Die Ergebnisse werden anschließend mittels eines Algorithmus auf einer linearen Skala von 0 bis 100 transformiert; eine Änderung um 10 Punkte wurde als minimaler, klinisch relevanter Unterschied bestimmt (57, 58).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist patientenrelevant im Sinne der therapiebedingten Morbidität. Gesamtraten werden für folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Häufige unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei >10% der laBCC- und smBCC-Patienten)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

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



kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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 interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), SHH4437g und SHH3925g (Phase I) sind sehr heterogen, weswegen auf die Darstellung einer gepoolten Analyse zur Wirksamkeit von Vismodegib verzichtet wurde.

Hingegen werden die Ergebnisse zur Sicherheit von Vismodegib in Patienten mit fortgeschrittenem BCC durch eine gepoolte Analyse der Studien SHH4476g, SHH3925g, SHH4437g und SHH4610g dargestellt („gepoolte Sicherheitspopulation“).

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

<sup>5</sup> 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.

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

*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.*

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt und bei der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt:

- Die Beurteilung des Zusatznutzens von Vismodegib erfolgt in erster Linie auf Basis der Ergebnisse der final-konfirmatorischen Analyse vom 26. November 2010. Als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse für die Zielgrößen Mortalität und Morbidität auch für die ergänzend verfügbaren Updates nach 6 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten und 30 Monaten dargestellt. Für die Zielgröße Lebensqualität werden als Sensitivitätsanalyse die Updates nach 6 Monaten und 12 Monaten und für unerwünschte Ereignisse die Updates nach 18 und 30 Monaten dargestellt.
- Die final-konfirmatorische Analyse der Gesamtmortalität und der Morbiditätsendpunkte erfolgte in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für die Efficacy-Evaluable-Population (siehe Anhang 4-F). Als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse für die „All treated-“ und die „Tissue confirmed-Population“ berichtet.
- Die Beurteilung des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte objektive Ansprechraten (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) erfolgt mittels Einordnung der Ergebnisse durch ein unabhängiges Komitee (IRF). Als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse für diese Endpunkte entsprechend der Einordnung durch den Prüfarzt (INV, engl. *Investigator*) dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

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

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.*

In Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren für die Endpunkte Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Progressionsfreies Überleben (PFS) folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn
- Region
- Anzahl Läsionen zu Studienbeginn
- Tissue Marker zu Studienbeginn

Mit Ausnahme der Subgruppe „Tissue Marker zu Studienbeginn“ sind die Subgruppen für alle gemäß Studienprotokoll präspezifizierten Endpunkte in vorliegendem Modul 4A dargestellt. Auf eine Subgruppendarstellung „Tissue Marker zu Studienbeginn“ wurde verzichtet, da die „All treated-Population“ mit 104 Patienten (71 laBCC, 33 smBCC) und die „Tissue confirmed-Population“ mit 103 Patienten (70 laBCC, 33 smBCC) mit Ausnahme von einem Patient übereinstimmen und zusätzlich für diesen Patient kein Ansprechen festgestellt wurde.

Für Studie MO25616 (STEVIE) sind Subgruppen als optionale explorative Analysen berücksichtigt. Der genaue Wortlaut ist: „*Exploratory subgroup analysis might be performed, e.g. younger versus elderly, ECOG performance status (PS 0-1 vs PS>1).*“ Subgruppen-

analysen für die Studie MO25616 erfolgten für die Strata Alter und ECOG-Performance-Status.

Für die weiteren in Modul 4A berücksichtigten interventionellen Studien SHH4811g (US-EAP), SHH3925g (Phase I) und SHH4437g waren keine Subgruppen a priori definiert. Subgruppenanalysen wurden dennoch im Fall aller Studien für die Strata Alter, Geschlecht und ECOG-Performance-Status durchgeführt.

Für die in Modul 4A berücksichtigten nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) sind ebenfalls keine Subgruppen a priori definiert. Die Publikation zur nicht-interventionellen Studie Viscusi & Hanke enthält keine Angaben zu a priori definierten Subgruppen.

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich des Zusatznutzens von Vismodegib zu erhalten, wurden die folgenden präspezifizierten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) analysiert und dargestellt:

### **Mortalität und Morbidität**

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (ORR: <65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre; alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte <40,  $\geq 40$  - <64 und  $\geq 65$  Jahre). 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, bereits um das 40. Lebensjahr oder früher erstmals an einem Basalzellkarzinom erkranken. Eine gesonderte Betrachtung der Patienten <40 Jahre erscheint daher für einzelne Wirksamkeitsendpunkte begründet (59). 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 Studienpopulation von 75 Jahren und älter (60, 61).
- ECOG-Performance-Status (0, 1, 2). Der Allgemeinzustand der Patienten gilt als prognostischer Faktor für onkologische Erkrankungen (62).
- Region (US, non-US). In Studie SHH4476g (ERIVANCE) erfolgte eine Stratifikation nach den geographischen Regionen US und non-US. Generell wird versucht, mit Hilfe der Definition diagnostischer Standards und klarer Regeln einer Begleittherapie sowie genauer Definitionen zu Dosierungen und der Verabreichung von Standardtherapien und experimenteller Therapien anhand des Studienprotokolls 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,

wodurch die Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer betrachteten Therapien in Studien beeinflussen sein kann.

- Rasse. Diese Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt. Da überwiegend Kaukasier an BCC erkranken, waren alle in Studie SHH4476g eingeschlossenen Patienten Kaukasier.
- Ethnie. Diese Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl in Studie SHH4476g (ERIVANCE) und wenigen Patienten in den Kategorien Hispanisch/Latino (n=2) und nicht berichtet (n=1) ist eine separate Analyse nicht sinnvoll.
- Anzahl Läsionen bei Studienbeginn (1, 2, 3, <3). Die Anzahl der Läsionen bei Studienbeginn ist ein prädiktiver Faktor für das aggressive Verhalten des Basalzellkarzinoms (63).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit von Vismodegib zur Behandlung von laBCC und smBCC wurden die folgenden Subgruppen für alle berücksichtigten Studien analysiert und berichtet:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- ECOG-Performance-Status (0, 1, 2)
- Rasse: Subgruppenanalyse nicht dargestellt, alle Patienten in Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren Kaukasier.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

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

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

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

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

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

<sup>12</sup> 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.

- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend. Es liegen keine Studien zu Best Supportive Care (BSC) als ZVT vor. Ein indirekter Vergleich ist nicht möglich.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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



Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie arme
NCT01556009 ML28244	nein	nein <sup>a</sup>	laufend	Studienbeginn : April 2012; Studienende voraussichtlich: April 2016	Vismodegib, 150 mg/d und Aminolevulinic acid 20%
SHH4610g NCT00968981	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn : September 2009; Studienende: Oktober 2010	Vismodegib, 150 mg/d und Vismodegib, 150 mg/3x wöchentlich und Vismodegib, 150 mg/1x wöchentlich (1:2:2)
a: Studie mit finanzieller Beteiligung.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand des Studienstatus: 20. Dezember 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-20 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Stand 20. Dezember 2015)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT01556009 ML28244	Vismodegib wird nicht im Rahmen der Zulassung verabreicht.
NCT00968981 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 Gesamt-Bewertung von Vismodegib nicht beeinflusst.

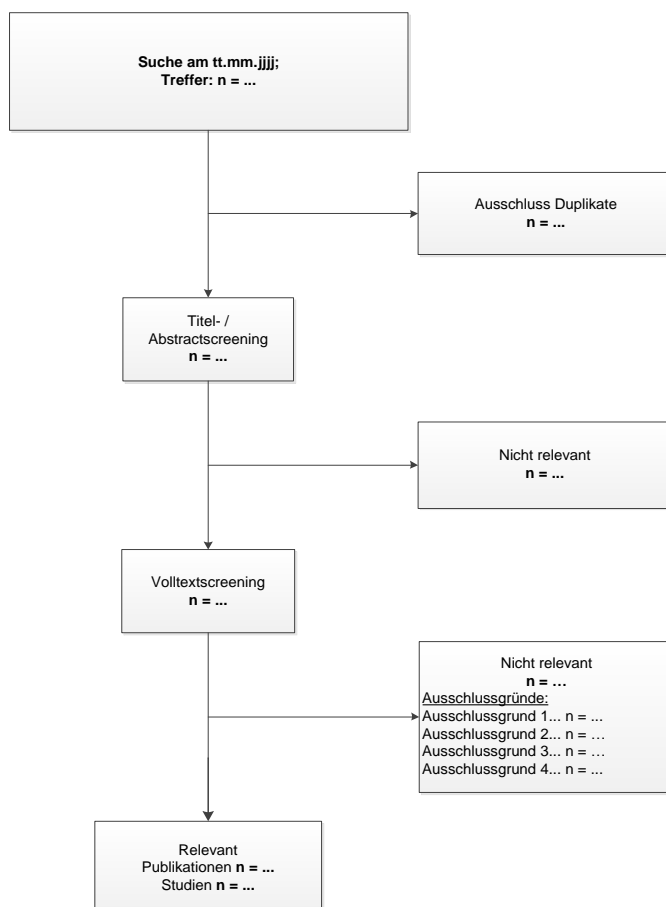
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



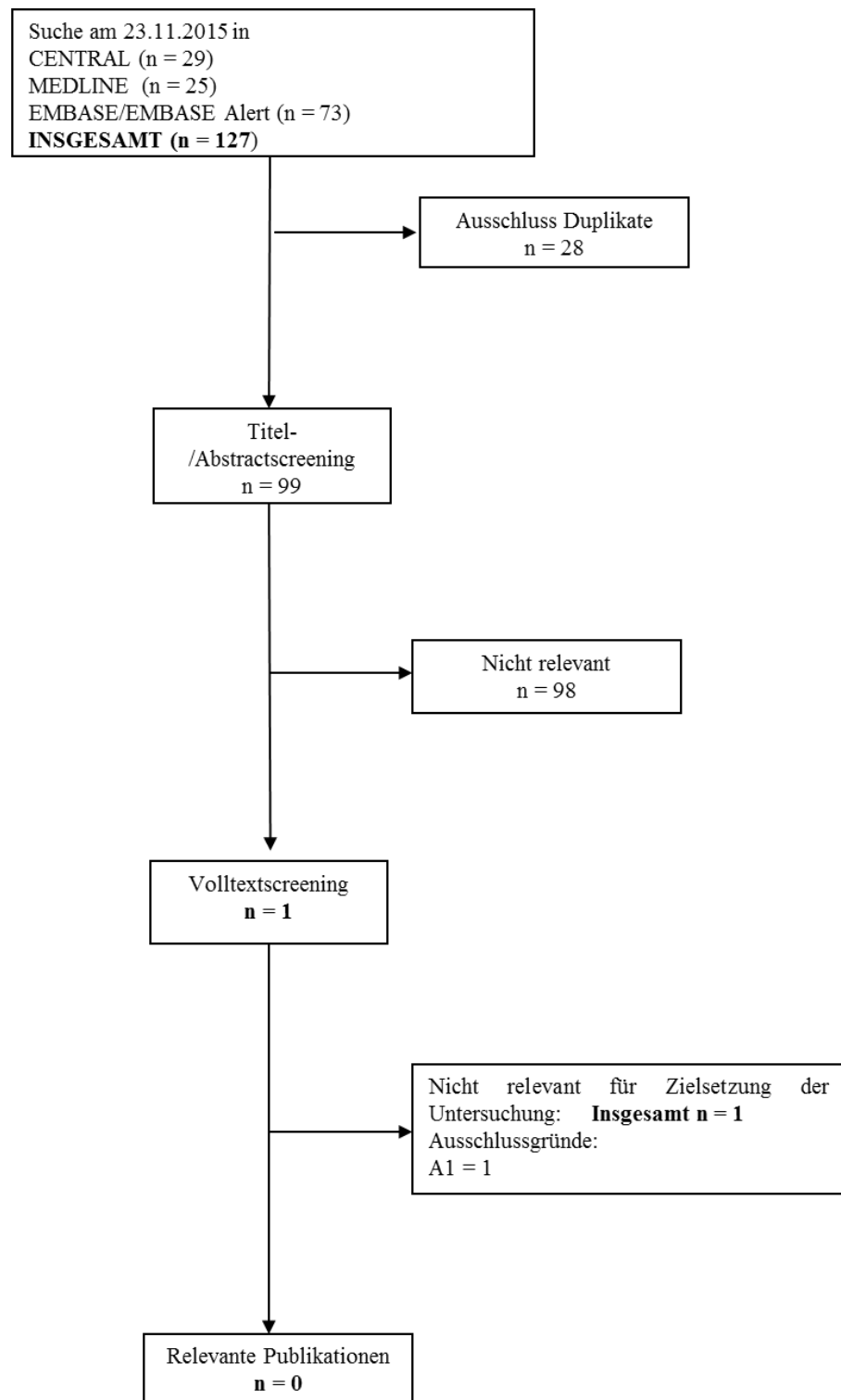


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vismodegib

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23.11.2015 in MEDLINE®, EMBASE®/EMBASE®Alert und CENTRAL durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-10) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt eine Publikation, die im Volltext gesichtet wurde. Diese stellte sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnte somit über die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Volltextpublikation identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-20:;) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</b>
Es konnte keine RCT im relevanten Anwendungsgebiet von Vismodegib im Rahmen der Suche in Studienregistern identifiziert werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22: hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in Studienregistern wurde am 16.11.2015 für alle Register durchgeführt. Es wurden keine RCTs 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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
Es konnte keine RCT im Rahmen der Suchen identifiziert werden, welche zu dem relevanten Anwendungsgebiet von Vismodegib in die Nutzenbewertung hätte eingeschlossen werden können.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht zutreffend, 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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



Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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. Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC identifiziert.

#### 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 4-28: 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. Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Indikationen laBCC und smBCC identifiziert.

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
n. a.	n. a.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

*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 4-31: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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 0.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

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

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

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

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

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

***analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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

#### **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 4-32: 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 0.**

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

Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
n. a.	n. a.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

*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 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
n. a.	n. a.

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

##### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet von Vismodegib identifiziert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand des Studienstatus: 26.11.2015.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-38: 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
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im relevanten Anwendungsgebiet von Vismodegib identifiziert.	

#### 4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

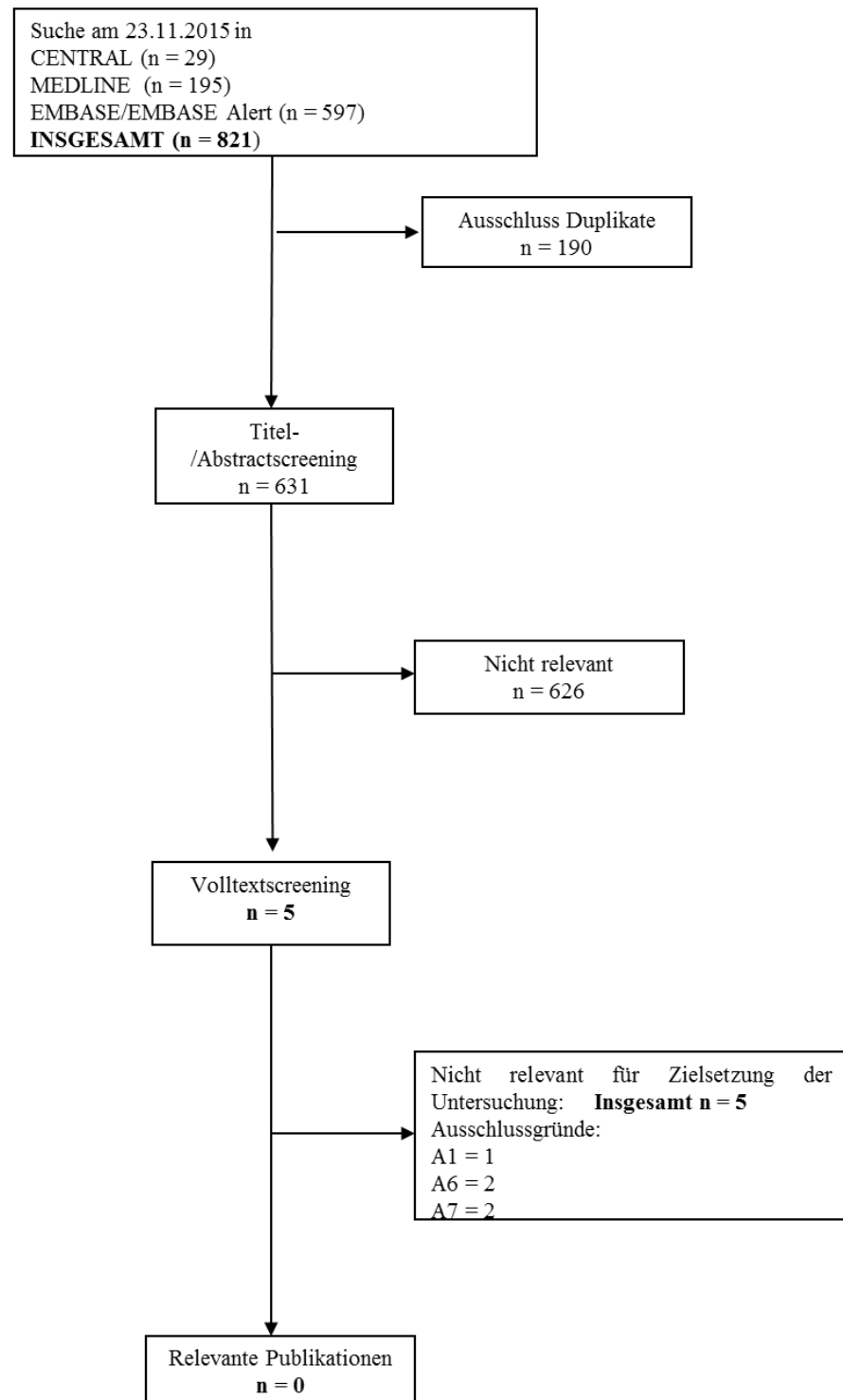


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23.11.2015 in MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>/EMBASE<sup>®</sup>Alert und CENTRAL durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-11) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt fünf Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Diese stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnte somit über die bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Volltextpublikation identifiziert werden.

#### 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 4-20:) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es konnte keine nicht randomisierte vergleichende Studie im Rahmen der Suche in Studienregistern identifiziert werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in Studienregistern wurde am 16.11.2015 für alle Register durchgeführt.

#### **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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-40: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
Es konnte keine nicht randomisierte vergleichende Studie im Rahmen der Suchen identifiziert werden.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

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

#### 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 4-42: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
n. a.	n. a.

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

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

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

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

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

#### 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 wurden keine randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert, die den in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 spezifizierten Kriterien entsprechen. Alle Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen 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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

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

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*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 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie arme
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EU CTR 2008-004945-27-BE	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Feb. 2009; Studienende April 2014	Vismodegib 150 mg/d
MO25616 (STEVIE) NCT01367665 EU CTR 2011-000195-34-SE	nein	ja	laufend	Studienbeginn: Juni 2011; Geplantes Studienende: Jan. 2016	Vismodegib, 150 mg/d
SHH4811g (US-EAP; Expanded Access SHH4476g) NCT01160250	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Mai 2010; Studienende: April 2012	Vismodegib, 150 mg/d
SHH3925g (Phase I) NCT00607724	nein	ja	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 von Studien SHH3925g, SHH4429g, SHH4593g und SHH4610g) NCT00959647	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Sept 2009; Studienende: Dez. 2013	Vismodegib, 150 mg/d
SHH4593g NCT01209143	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn : Nov. 2010; Finaler Datenschnitt für primären Endpunkt: März 2012; Studienende: Juli 2012	Vismodegib, 150 mg/d in Kombination mit Rosiglitazon oder oralen Kontrazeptiva
ML29670 (NIELS)	nein	ja	laufend	Beginn Datenerhebung: Q2/2015 Ende Datenerhebung: Mrz 2018	Vismodegib, 150 mg/d
ML28296 (RegiSONIC) NCT01604252	nein	ja	laufend	Beginn Datenerhebung: Jun 2012 Studienende:	Gemäß ärztlicher Praxis

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie arme
				Sep. 2020	
ML28485 NCT01700049	nein	nein <sup>a</sup>	laufend	Beginn Datenerhebung: Jan. 2013; Ende Datenerhebung: Jun. 2016	Vismodegib, 150 mg/d
ML29507 NCT02371967	nein	ja	laufend	Beginn Datenerhebung: Dez. 2014 Ende Datenerhebung: Dez. 2017	Vismodegib, 150 mg/d
ML29740 NCT02438644	nein	ja	laufend	Beginn Datenerhebung: Jul. 2015 Ende Datenerhebung: Jun. 2016	Vismodegib, 150 mg/d
GP27839	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Mrz 2012 Studienende: Apr. 2014	Vismodegib, 150 mg/d
a: Studie mit finanzieller Beteiligung.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 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.*

Aufgelistet sind alle weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind, und für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC)“ geplant, laufend oder durchgeführt worden sind.

Stand: 20. Dezember 2015.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-44 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-45: 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
SHH4593g NCT01209143	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).
ML28485 NCT01700049	A7: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren noch keine Daten verfügbar.
ML29507 NCT02371967	A7: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren noch keine Daten verfügbar.
ML29740 NCT02438644	A7: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren noch keine Daten verfügbar.
GP27839	In dieser Studie war lediglich ein Patient mit BCC enthalten. Auf eine separate Auswertung dieses Patienten wurde verzichtet, da ein Patient die Gesamtbewertung von Vismodegib nicht beeinflusst.

#### 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.*

Nachfolgend sind die Flussdiagramme getrennt für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Vismodegib (siehe Abbildung 3) sowie für die Recherche nach Evidenz

zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC bei Patienten mit laBCC und/oder smBCC (siehe Abbildung 4) dargestellt.

Zusätzlich wurde eine Recherche zum Auftreten von Spontanremissionen bei fortgeschrittenem BCC durchgeführt. Die Kriterien für den Einschluss/Ausschluss von Studien entsprechen den bereits im Dossier von 2013 berücksichtigten Entscheidungskriterien (64).

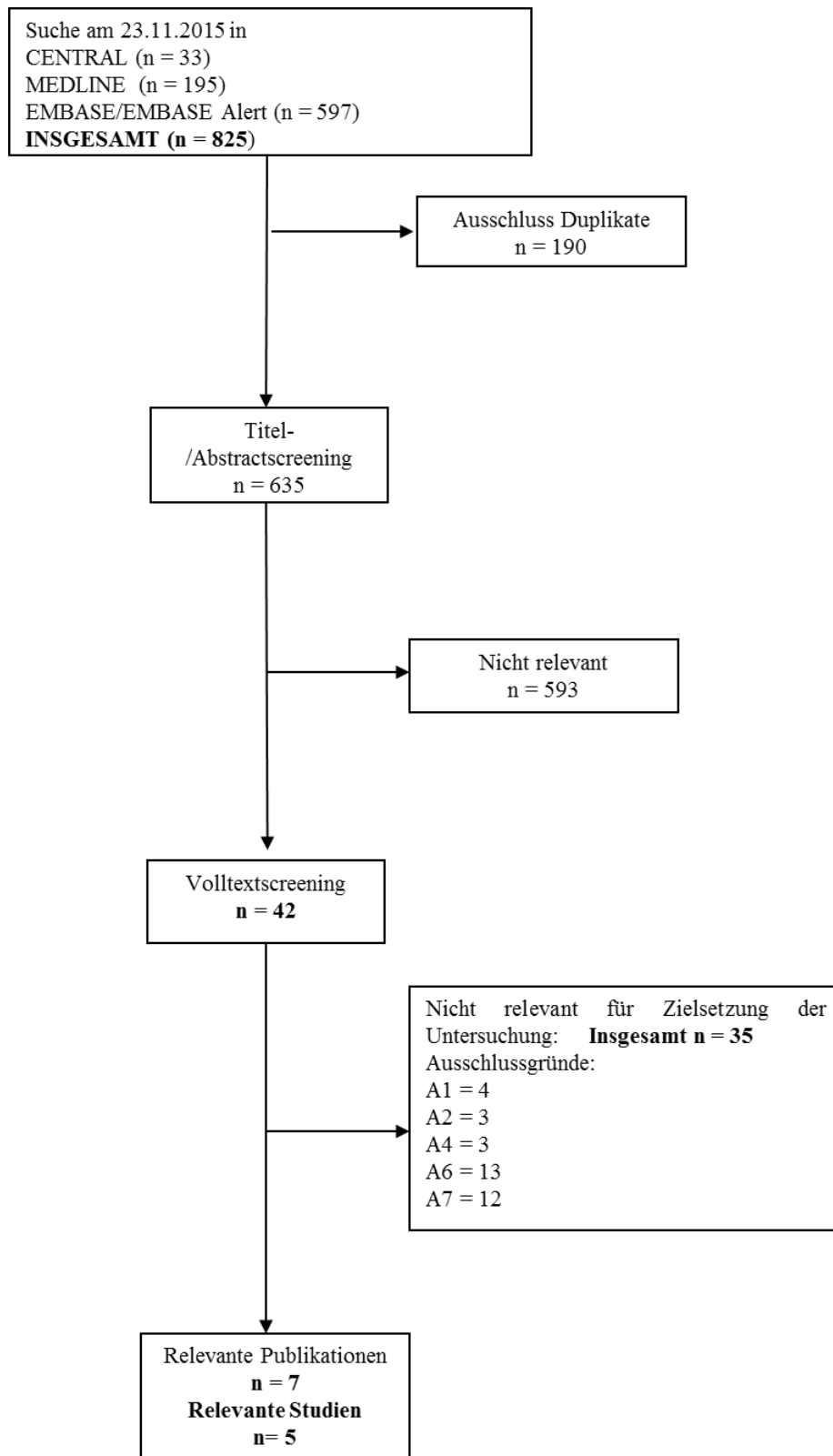
**Studien und weiterführende klinische Evidenz zu Vismodegib**

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23.11.2015 in MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>/EMBASE<sup>®</sup> Alert und allen Datenbanken der Cochrane Library (CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED) durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-12) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 42 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Davon stellten sich 35 nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnten somit über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 7 relevante Volltextpublikationen betreffend 5 Studien identifiziert werden (33, 45, 46, 65-68). Dabei handelt es sich um zwei Publikationen zur pivotalen Studie von Vismodegib (ERIVANCE), um eine Publikation zur Studie MO25616 (STEVIE), um eine Publikation zur Studie SHH3925g (Phase I) und um die ebenfalls im vorliegenden Dossier dargestellte nicht-interventionelle Studie Viscusi & Hanke.

### **Studien und weiterführende klinische Evidenz zu BSC**

Die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Therapieoption 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 (69). Ein kuratives Behandlungsziel wird mit dieser Behandlung nicht verfolgt. Mit Hilfe einer bibliographischen Literaturrecherche wurde versucht klinische Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC im Anwendungsgebiet laBCC und smBCC zu identifizieren.

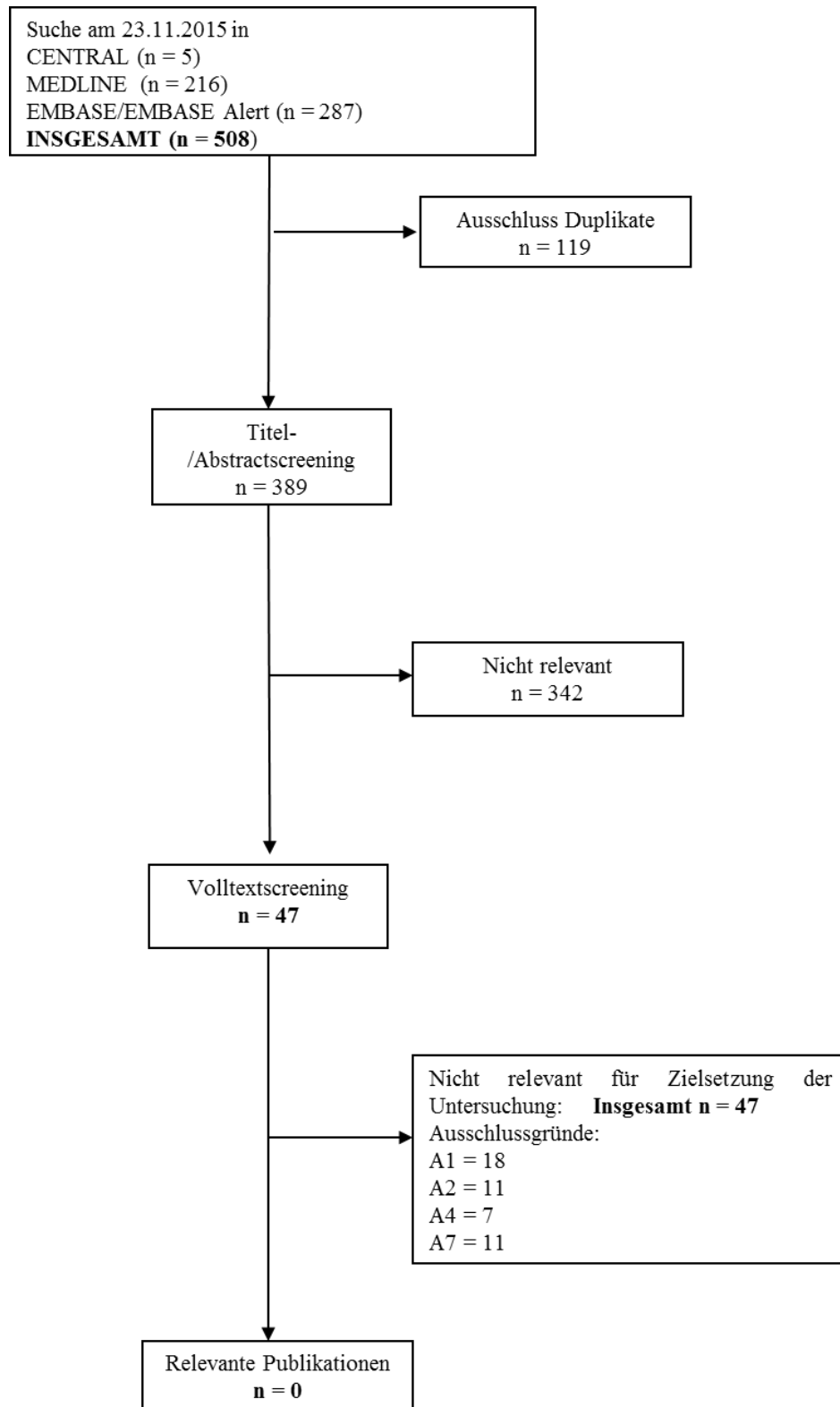


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care in der Anwendung bei aBCC

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 47 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening stellte sich keine Publikation als relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Der größte Anteil (18 von 47) wurde bereits anhand des Ausschlussgrundes A1 (Population/Indikation) ausgeschlossen. Die in den Publikationen dargestellten Patienten entsprechen nicht der Definition eines fortgeschrittenen BCC (laBCC oder smBCC), da sie weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC aufweisen oder nicht über BCC berichtet wird. Elf weitere Artikel berichten ausschließlich über therapeutische Maßnahmen, die nicht mit der zugrunde gelegten Definition von BSC übereinstimmen und wurden somit ebenfalls ausgeschlossen (Ausschlussgrund A2). Die übrigen 18 Artikel berichten entweder keine statistisch auswertbaren Resultate zu den gesuchten Endpunkten (Ausschlussgrund A4; 7 Publikationen) oder sind Übersichtsartikel oder Sekundärpublikationen (Ausschlussgrund A7; 11 Publikationen).

### **Studien und weiterführende klinische Evidenz aus der Recherche zu Spontanremissionen (64)**

Die im ersten Nutzenbewertungsverfahren vorlegten Daten wurden vom G-BA als nicht ausreichend eingestuft, um mit hinreichender Sicherheit zu bewerten, ob und in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen BCCs zu erwarten sind. Zur Abklärung dieser Fragestellung wurde eine weitere bibliographische Literaturrecherche mit dem Ziel durchgeführt, Publikationen zur Spontanremission bei aBCC (laBCC, smBCC) zu identifizieren. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (64) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse dieser umfassenden systematischen Suche zum Auftreten von Spontanremissionen ergaben nach Ausschluss von Duplikaten und Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt elf Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening stellte sich keine Publikation als relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Der größte Anteil (9 von 11) der publizierten Berichte wurde entweder aufgrund einer abweichender Indikation (Ausschlussgrund A2; „fortgeschrittenes BCC, lokal fortgeschritten (nicht operabel, nicht bestrahlbar; inkl. Gorlin-Goltz) bzw. metastasiert“) oder aufgrund therapeutischer Maßnahmen, die nicht mit der zugrunde gelegten Definition von Spontanremission übereinstimmen ausgeschlossen werden (Ausschlussgrund A5).



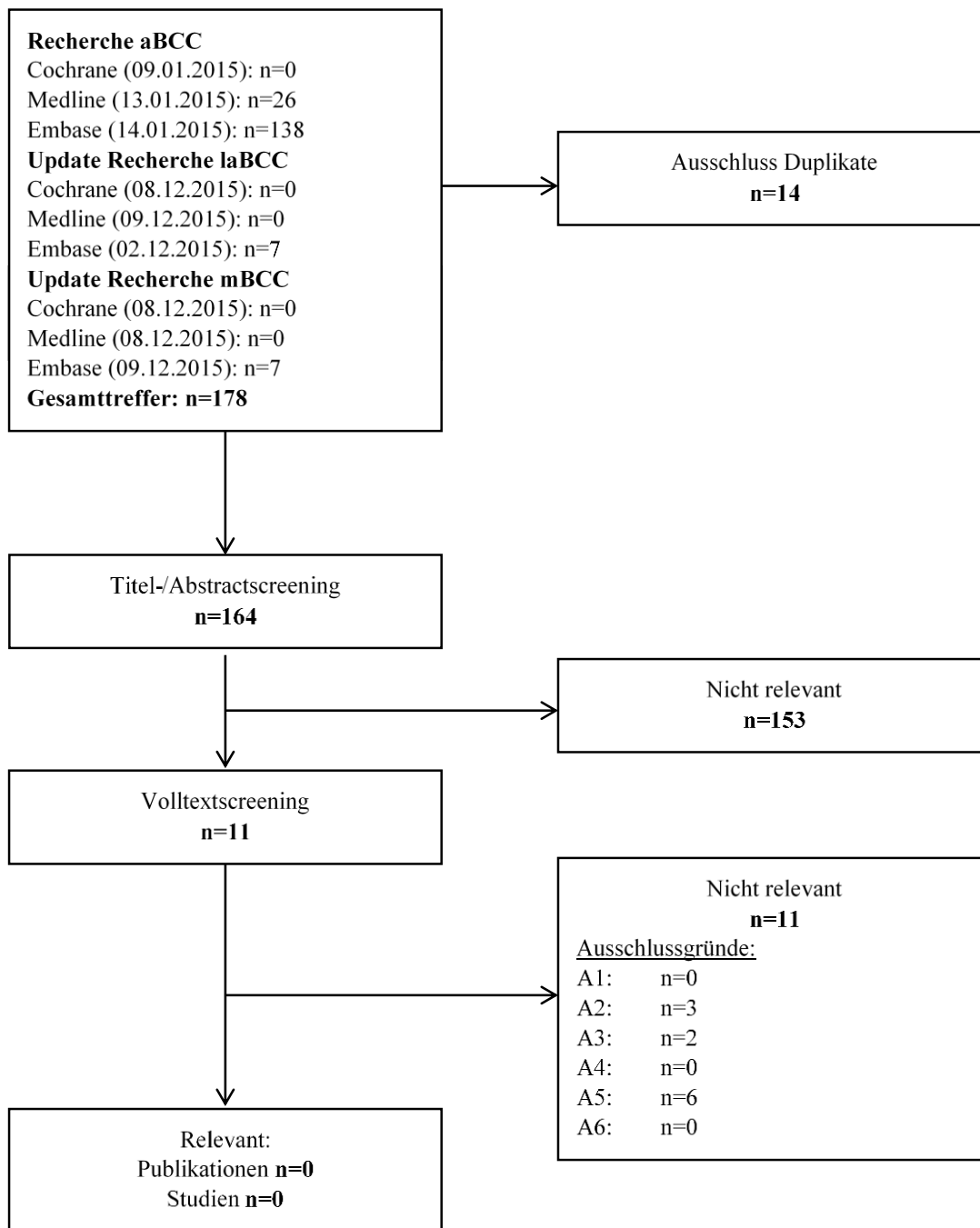


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Fällen der Spontanremission beim aBCC

**Zusammenfassend** verdeutlichen die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC, dass keine der wenigen beschriebenen BSC-Therapien einen Hinweis auf einen Effekt von BSC in einer für die Nutzenbewertung von Vismodegib versus BSC relevanten Dimension aufweist. Zudem führt die sehr geringe Anzahl der Publikationen und der in den einzelnen Publikationen berichteten Fälle zu einer

sehr geringen Belastbarkeit der Aussagen. Dies begründet die Einstufung, dass sämtlichen identifizierten Quellen nur die niedrigste Evidenzstufe V (gemäß § 5 Abs. 6, AM-NutzenV) zugerechnet werden können.

Zur Operationalisierung von Best Supportive Care als externe Kontrolle wird in dem Dossier bei insgesamt geringer Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit im Folgenden

- der Effekt von BSC auf Gesamtüberleben als unbekannt definiert, da der Effekt von BSC gegenüber „keine Behandlung“ nicht quantifiziert werden kann und zum Endpunkt Gesamtüberleben keine Beobachtungsdaten vorliegen;
- von nicht vorhandener Wirksamkeit ausgegangen, wenn Endpunkte beschrieben werden, die auf keine Verbesserung des Krankheitsbildes hindeuten (Effekt = 0);
- für Endpunkte, die eine Verschlechterung des Krankheitsbildes beschreiben, ein unbekannter Effekt angenommen;
- für HRQoL wird von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da in der Literatur keine Angaben zum Effekt von BSC auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden wurden;
- für die Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse wird von einem unbekanntem Effekt ausgegangen, da diese für die verschiedenen BSC-Maßnahmen nicht beschrieben sind.

Zusammenfassend sind in Tabelle 4-46 die für den Vergleich von BSC versus Vismodegib zu berücksichtigenden Annahmen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von BSC für Patienten mit laBCC und smBCC dargestellt.

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Annahmen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von BSC

Endpunkt	laBCC	smBCC
OS	Nicht bekannt	Nicht bekannt
ORR	Ansprechrate 0%	Ansprechrate 0%
DOR	Nicht bekannt	Nicht bekannt
PFS	Nicht bekannt	Nicht bekannt
HRQoL	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Unerwünschte Ereignisse	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf den Endpunkt ORR identifiziert wurde und es außerdem keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, wird im Hinblick auf ein Ansprechen von BSC eine Ansprechrates von 0% angenommen. Da die Wirkung von BSC auf die Endpunkte DOR, PFS, HRQoL und auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für diese Endpunkte nicht durchführbar.

### **Zentrenbefragung in Deutschland**

Ergänzend zu den zuvor dargestellten Ergebnissen von bibliographischen Literaturrecherchen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Best Supportive Care und Spontanremissionen wurde mit Hilfe einer **Befragung von dermatoonkologischen Zentren** ergänzende Evidenz zum Auftreten von Spontanremissionen bei fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (lokal fortgeschritten und/oder metastasiert) erhoben. Von insgesamt 42 angefragten und bei OnkoZert gelisteten Hautkrebszentren in Deutschland nahmen 8 Hautkrebszentren an der strukturierten Befragung teil (11). Alle Hautkrebszentren wurden in einheitlicher Weise zum Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC befragt, wobei folgende Definitionen angewandt wurden:

#### ***Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC):***

Histologisch gesichertes lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom, bei dem eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, welches nicht operativ entfernt werden kann (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wird oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität führen würde) und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet ist.

#### ***Symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom (smBCC):***

Histologisch gesichertes symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphknoten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe ausgebreitet hat.

Der Begriff **Spontanremission** nach Everson und Cole (1956) bezeichnet ein komplettes oder teilweises Verschwinden eines bösartigen Tumors in Abwesenheit aller Behandlungen oder mit Behandlungen, für die bisher kein Wirksamkeitsnachweis geführt werden konnte (70). Zu diesen Behandlungen gehören auch jene Maßnahmen, die unter Best Supportive Care/ Palliative Care subsummiert werden. *Von einer Spontanremission wird gesprochen, wenn eine Rückbildung relevanter Aktivitätsmerkmale einer malignen Erkrankung entweder ohne jede Therapie eingetreten ist oder unter Maßnahmen, die nach der onkologischen Erfahrung nicht dazu führen. Im letzteren Fall kann eine Abgrenzung einer SR von einem seltenen Behandlungserfolg sehr schwierig oder unmöglich sein.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Zentrenbefragung zum Thema Auftreten von Spontanremissionen bei aBCC – Anzahl behandelter aBCC/laBCC/smBCC-Patienten

Frage	Patientenanzahl
Wie viele Patienten mit <b>aBCC</b> wurden persönlich im Rahmen der fachärztlichen Tätigkeit des Befragten behandelt?	147 ≙ im Ø 18,5 Pat.
Bei wie vielen dieser Patienten lag die Diagnose <b>laBCC</b> vor?	145 ≙ im Ø 18 Pat.
Bei wie vielen dieser Patienten lag die Diagnose <b>smBCC</b> vor?	2 ≙ im Ø 0,25 Pat.
Wie viele Patienten mit aBCC wurden in den letzten 5 Jahren in dem befragten Zentrum behandelt?	60 ≙ im Ø 7,5 Pat.
Bei wie vielen dieser Patienten lag die Diagnose eines laBCC vor?	60 ≙ im Ø 7,5 Pat.
Bei wie vielen dieser Patienten lag die Diagnose smBCC vor?	0 ≙ im Ø 0 Pat.
Quelle: (11).	

**Ergebnis:** Von keinem der befragten Dermatologen wurde jemals eine Spontanremission eines fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC) bei einem von ihm behandelten Patienten oder bei einem Patienten, der in seinem Zentrum behandelt wurde, beobachtet (Tabelle 4-45). Außerdem sind auch keinem der Befragten Kongressbeiträge, Abstracts oder Publikationen erinnerlich, die von Spontanremissionen bei aBCC-Patienten berichteten.

**Zusammenfassung:** Es zeigt sich, dass weder durch eine bibliographische Literaturrecherche noch durch eine Befragung von in Deutschland behandelnden Ärzten mit einer durchschnittlichen beruflichen Erfahrung in der medikamentösen Tumorthherapie von 15 Jahren (8-40 Jahre Berufserfahrung) ein Hinweis auf Spontanremissionen bei ehemals austerapierten Patienten mit fortgeschrittenem BCC identifiziert werden konnte. Desweiteren wurde mittels der bibliographischen Literaturrecherche keine Studie oder Publikation gefunden, die von einer tumorspezifische Wirksamkeit der zwecksmäßigen Vergleichstherapie BSC berichtet. Somit wird ein in den dargestellten Studien aufgetretender Wirksamkeitseffekt allein auf das Arzneimittel Vismodegib zurückgeführt und die Wirksamkeit von BSC als nicht vorhanden angenommen. Ein paralleler Kontrollarm scheint unter den gegebenen Voraussetzungen für diese Indikationen ethisch nicht vertretbar zu sein und keinen Erkenntnisgewinn zu generieren. Im vorliegenden Dossier wurde eine vollständige Auswertung der Literatur als externe Kontrolle als der beste Weg zum Evidenzgewinn erachtet. Analog den Vorschlägen aus der ICH E10 (71) werden mehrere externe Kontrollen (d. h. Ergebnisse aus verschiedenen Studien/Publikationen) zu einer

„kombinierten externen historischen Kontrolle“, d. h. zu einem Gesamtschätzer kombiniert. Eine ausführliche Argumentation und Begründung für die Vorlage dieser externen Kontrolle im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist im Abschnitt 4.5.2 dargestellt.

#### **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 4-20;) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-48: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EU CTR 2008-004945-27-BE	ICTRP 2* (72, 73) Clinicaltrials.gov (74) EU-CTR (75) PharmNet.Bund (76) Roche Trials Database (77)	ja	ja	abgeschlossen
SHH4437g (Extension SHH3925g, SHH4429g, SHH4593 und SHH4610g) NCT00959647	ICTRP (78) Clinicaltrials.gov (79) Roche Trials Database (80)	ja	nein	abgeschlossen
MO25616 (STEVIE) NCT01367665 EU CTR 2011-000195-34-SE	ICTRP (81) Clinicaltrials.gov (82) EU-CTR (83) PharmNet.Bund (84) Roche Trials Database (85)	ja	ja	laufend
SHH4811g (US-EAP; Expanded Access SHH4476g) NCT01160250	ICTRP (86) Clinicaltrials.gov (87) Roche Trials Database (88)	ja	ja	abgeschlossen
ML28296 (RegiSONIC) NCT01604252	Roche Trials Database (89)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-48 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in Studienregistern wurde am 16.11.2015 für alle Register durchgeführt.

#### 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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-49: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EU CTR 2008-004945-27-BE	ja	ja	nein	ja (15, 24, 90)	ja ICTRP 2* (72, 73) Clinicaltrials.gov (74) EU-CTR (75) PharmNet.Bund (76) Roche Trials Database (77)	ja (45, 68)
MO25616 (STEVIE) NCT01367665 EU CTR 2011-000195-34-SE	nein	ja	nein	ja (16, 91)	ja ICTRP (81) Clinicaltrials.gov (82) EU-CTR (83) PharmNet.Bund (84) Roche Trials Database (85)	ja (65)
SHH4811g (US-EAP; Expanded Access)	nein	ja	nein	ja (26)	ja ICTRP (86) Clinicaltrials.gov (87) Roche Trials	ja (66)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
SHH4476g) NCT01160250					Database (88)	
SHH3925g (Phase I) NCT00607724	nein	ja	nein	ja (27, 28)	ja ICTRP (92) Clinicaltrials.gov (93)	ja (46, 67)
SHH4437g (Extension von SHH3925g, SHH4429g, SHH4593g und SHH4610g) NCT00959647	nein	ja	nein	ja (94)	ja ICTRP (78) Clinicaltrials.gov (79) Roche Trials Database (80)	nein
ML28296 (RegiSONIC) NCT01604252	nein	ja	nein	nein	ja Roche Trials Database (89)	nein
ML29670 (NIELS)	nein	ja	nein	nein	ja BfArM (95)	nein
Viscusi & Hanke	nein	nein	ja	nein	nein	ja (33)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						



#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

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

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

Im nachfolgenden Abschnitt zu weiteren Untersuchungen mit Vismodegib finden sowohl die einarmigen interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE); MO25616 (STEVIE); SHH4811g (US-EAP), SHH3925g (Phase I) und die SHH4437g als auch die nicht-interventionelle Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke Berücksichtigung.

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Klinische Studien in weitere Untersuchungen**

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

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

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

Tabelle 4-50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SHH4476g (ERIVANCE)	Phase II Einarmig, offen, nicht-kontrolliert Beendete Studie	Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem (smBCC) Basalzellkarzinom <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> Performance-Status 0 - 2 Lebenserwartung >12 Wochen	104 Patienten 33 smBCC, 71 laBCC Alle Patienten erhalten Vismodegib	Studienbeginn: 10. Februar 2009; Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. Nov 2010 Datenschnitte 26. Mai 2011, 28. November 2011 29. Mai 2012 und 29. November 2012 Studienende (30-Monats Datenschnitt):	31 Studienentren in 6 Ländern Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, USA Studienzeitraum 02/2009-02/2010	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR; unabhängige Bewertung durch IRF) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Lebensqualität (SF-36) Unerwünschte Ereignisse
MO25616 (STEVIE)	Phase II Einarmig, offen, nicht-kontrolliert Laufende Studie	Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem (smBCC) Basalzellkarzinom <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> Performance-Status 0 - 2 Lebenserwartung >12 Wochen	Geplante Patientenzahl: 1.200 Patienten Verfügbarer Datenschnitt: 500 Patienten 501 Patienten 470 laBCC 31 smBCC	Studienbeginn: Juni 2011 Verfügbarer Datenschnitt 500 Patienten (Nov 2013) Geplantes Studienende: Januar 2016	132 Studienzentren in 30 Ländern Argentinien, Australien Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Kolombien, Tschische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Portugal, Russland,	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	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Türkei, UK) Studienzeitraum: 06/2011 – 01/2016	
SHH4811g (US-EAP)	Expanded access Studie Einarmig, offen, nicht-kontrolliert	Patienten (≥18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem (smBCC) Basalzell-karzinom <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0 - 2</i> Lebenserwartung >12 Wochen	121 Patienten 63 laBCC 58 smBCC	Studienbeginn: Mai 2010 Studienende: April 2012	11 Studienzentren in den USA Studienzeitraum 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)	Phase I Einarmig, offen, nicht-kontrolliert	Patienten (≥18 Jahre) mit histologisch dokumentierter, unheilbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider bösartiger Tumorerkrankung, die nach First-Line- u. Second-Line-Therapie fortgeschritten war Kriterium für Einschluss in die Kohorte mit Basalzell-karzinom: histologisch bestätigtes BCC von mindestens einer metastasierenden	68 Patienten 33 aBCC Davon 10 Patienten die 150 mg OD Vismodegib in der neuen Formulierung erhielten	Studienbeginn: April 2007 Studienende: Nov 2009	Studienzentren in den USA Studienzeitraum 01/2007 – 11/2009	Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit von steigenden Dosen von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		oder lokal fortgeschrittenen Läsion				
SHH4437g	Extension Studie Einarmig, offen, nicht-kontrolliert	Patienten, die nach Abschluss einer Genentech (Roche)-gesponserten Vismodegib-Studie keine Anzeichen für eine Progression der Erkrankung zeigten und nach Ansicht des Prüfarztes von einer weiterführenden Vismodegib-Behandlung profitieren könnten	19 Patienten davon aus Studien: SHH3925g, 12 Pat.; SHH4429g, 2 Pat.; SHH4593g, 4 Pat.; SHH4610g, 1 Pat  Alle Patienten erhalten Vismodegib	Studienbeginn: Sep 2009 Studienende: Jan 2014	6 Studienzentren in den USA  Studienzeitraum: 09/2009 – 01/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitstellung einer weiterführenden Therapie mit Vismodegib für Patienten, die zuvor in einer Genentech (Roche)-gesponserten Phase I- oder II-Krebsstudie Vismodegib erhalten hatten und nach Abschluss der Hauptstudie oder deren Studienende keine Anzeichen für eine Progression der Erkrankung zeigten.</li> <li>• Erhebung von Sicherheitsdaten zur Langzeitverabreichung von Vismodegib.</li> </ul>
<p>Quellen:</p> <p>SHH4476g (ERIVANCE): Studienreports zur final-konfirmatorischen Analyse (24), 6-Monats-Update; 12-Monats-Update; 18-Monats-Update, 24-Monats-Update und 30-Monats-Update (15, 96-99).                  MO25616 (STEVIE): Zwischenanalysen nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).                  SHH4811g (US-EAP): Studienreport (26).                  SHH3925g (Phase I): Studienreport (27).                  SHH4437g: Studienreport (94).</p>						

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Interventionen – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Vismodegib</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>
SHH4476g (ERIVANCE)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie <sup>a</sup>	laBCC: inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC: keine
MO25616 (STEVIE)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie <sup>a</sup>	laBCC: inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC: keine
SHH4811g (US-EAP)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie <sup>a</sup>	laBCC: inoperabel, vorhergehende Bestrahlung (sofern nicht kontraindiziert) smBCC: keine
SHH3925g (Phase I)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie <sup>a</sup> (10 von 68 Patienten erhielten Vismodegib in zugelassener Dosierung)	Histologisch dokumentierte, unheilbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte solide bösartige Tumorerkrankung, die nach einer Erstlinien-Therapie und einer Zweitlinien-Therapie fortgeschritten ist.
SHH4437g (Extension Studie SHH3925g, SHH4429g, SHH4593 und SHH4610g)	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie <sup>a</sup>	Tumorerkrankungen, die zuvor im Rahmen einer Genentech (Roche)- gesponserten Phase I- oder II-Krebsstudie mit Vismodegib behandelt wurden
Quellen: Studienreports und Zwischenauswertungen SHH4476g (24); MO25616 (101); SHH4811g (26), SHH3925g (27) und SHH4437g (94).		
a: Entspricht der zugelassenen Formulierung und Dosierung.		

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4476g (ERIVANCE): *Efficacy Evaluable*-Population – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
	<b>Alle Patienten (N=96)</b>	<b>laBCC (N=63)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
Geschlecht, Anzahl (%)	37 (38,5)	28 (44,4)	9 (27,3)
weiblich	59 (61,5)	35 (55,6)	24 (72,7)

	<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
	<b>Alle Patienten (N=96)</b>	<b>laBCC (N=63)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
männlich			
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)
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)
Lokalisation 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)
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

	<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
	<b>Alle Patienten (N=96)</b>	<b>laBCC (N=63)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
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)			
Mittelwert (StD)	163 (145,4)	196 (151,7)	99 (108,4)
Median	117,8	169,4	66,1
Spanne	1-522	1-512	1-522
Jegliche vorangegangene Therapie, Anzahl (% in Monaten)			
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 (in Monaten)	12,9 (0,7-36,6)	NB	NB
Quelle: Studienreports SHH4476g (24, 102). ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; NA: nicht verfügbar (not available); NB: nicht berichtet; StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ).			

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MO25616 (STEVIE) – Datenschnitt: 06. November 2013</b>			
	<b>Alle Patienten (n=501)</b>	<b>laBCC (n=470)</b>	<b>smBCC (n=31)</b>
Geschlecht, Anzahl (%)			
weiblich	202 (40,3)	190 (40,4)	12 (38,7)
männlich	299 (59,7)	280 (59,6)	19 (61,3)
Rasse, Anzahl (%)			
weiß	321 (64,1)	292(62,1)	29 (93,5)
andere <sup>c</sup>	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
nicht anwendbar <sup>b</sup>	179 (35,7)	177 (37,7)	2 (6,5)
Alter in Jahren	68,7 (16,86)	69,0 (17,97)	63,0 (17,07)

<b>MO25616 (STEVIE) – Datenschnitt: 06. November 2013</b>			
	<b>Alle Patienten (n=501)</b>	<b>laBCC (n=470)</b>	<b>smBCC (n=31)</b>
Mittelwert (StD)	72,0	72,0	72,0
Median	18; 97	18; 97	18; 97
Min-Max			
Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
<65	193 (38,5)	176 (37,4)	17 (54,8)
≥65	307 (61,5)	294 (62,6)	14 (45,2)
Gewicht in kg			
Mittelwert (StD)	75,9 (21,21)	76,0 (21,36)	75,0 (19,11)
Median	73,9	74,0	72,25
Min-Max	27,0; 178,8	27,0; 178,8	44,4; 113,0
fehlender Wert	0	0	0
ECOG-Performance-Status, Anzahl (%)			
0	308 (61,6)	295 (62,9)	13 (41,9)
1	130 (26,0)	119 (25,4)	11 (35,5)
2	62 (12,4)	55 (11,7)	7 (22,6)
fehlender Wert	1	1	0
Anzahl der Läsionen			
Mittelwert (StD)	1,8 (1,23)	1,8 (1,22)	2,5 (1,25)
Median	1,0	1,0	2,0
Min-Max	1; 5	1, 5	1, 5
fehlender Wert	15	14	1
Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)			
1	290 (57,9)	283 (60,2)	7 (22,6)
2	92 (18,4)	82 (17,4)	10 (32,3)
3	40 (8,0)	35 (7,4)	5 (16,1)
3+	64 (12,8)	56 (11,9)	8 (25,8)
Ort der Läsionen, Anzahl (%)			
Haut	475 (95,0)	463 (98,7)	12 (38,7)
Kopf	370 (74,0)	366 (78,0)	4 (12,9)
Nacken	58 (11,6)	54 (11,5)	4 (12,9)
Rumpf	111 (22,2)	107 (22,8)	4 (12,9)
Extremitäten	67 (13,4)	65 (13,9)	2 (6,5)
Andere Hautstellen	86 (17,2)	82 (17,5)	4 (12,9)
Lymphknoten	8 (1,6)	0	8 (25,8)
Knochen	10 (2,0)	0	10 (32,3)
Lunge	20 (4,0)	0	20 (64,5)
Leber	4 (0,8)	0	4 (12,9)
Andere Stellen	13 (2,6)	7 (1,5)	6 (19,4)
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)			
Mittelwert (StD)	11,70 (11,50)	11,68 (11,62)	11,93 (9,63)



<b>MO25616 (STEVIE) – Datenschnitt: 06. November 2013</b>			
	<b>Alle Patienten (n=501)</b>	<b>laBCC (n=470)</b>	<b>smBCC (n=31)</b>
Median	8,21	7,97	9,87
Spanne	0,01-61,80	0,01-61,80	0,10-46,22
fehlender Wert	2	2	0
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Operation <sup>a</sup>	346 (69,1)	320 (68,1)	26 (83,9)
Strahlentherapie	135 (26,9)	114 (24,3)	21 (67,7)
Mediane Behandlungsdauer in Monaten			
Mittelwert (StD)	9,7 (6,55)	9,6 (6,52)	10,9 (7,10)
Median	8,3	8,2	12,0
Spanne	0-28	0-28	0-22
<p>Quellen: Zwischenauswertung MO25616 (16) und Post-hoc-Analyse „baseline demog“ (22).            ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, NB: nicht berichtet, StD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>).            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.</p>			

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population für 300 Patienten-Datenschnitt – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MO25616 (STEVIE) – 300 Patienten-Datenschnitt</b>			
	<b>Alle Patienten (n=300)</b>	<b>laBCC (n=278)</b>	<b>smBCC (n=22)</b>
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 <sup>c</sup>	1 (0,3)	1 (0,4)	0
nicht anwendbar <sup>b</sup>	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

<b>MO25616 (STEVIE) – 300 Patienten-Datenschnitt</b>			
	<b>Alle Patienten (n=300)</b>	<b>laBCC (n=278)</b>	<b>smBCC (n=22)</b>
Median	27-179	27-179	53-114
Min-Max	12	12	0
fehlender Wert			
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) <sup>d</sup>	5 (22,7)
3	26 (12,0)	23 (8,3)	3 (13,6)
3+	16 (5,3)	13 (4,7)	3 (13,6) <sup>d</sup>
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)
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
Spanne	0-52	0-52	0-46
fehlender Wert	2	2	0
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Operation <sup>a</sup>	201 (67,0)	NB	NB
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Spanne)	176,5 (1-455)	176,5 (2-455)	180,0 (1-413)
Quellen: Zwischenauswertung MO25616, Datenschnitt 300 Patienten (25). ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , NB: nicht berichtet, StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ).			
a: Nur Angaben zur allen Patienten berichtet.			
b: Nicht anwendbar (not applicable): In Frankreich wurde „Rasse“ als nicht anwendbar erhoben.			

<b>MO25616 (STEVIE) – 300 Patienten-Datenschnitt</b>			
	<b>Alle Patienten (n=300)</b>	<b>laBCC (n=278)</b>	<b>smBCC (n=22)</b>
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.			

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen von MO25616 (STEVIE); ITT-Population für 150 Patienten-Datenschnitt – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MO25616 (STEVIE) – 150 Patienten-Datenschnitt</b>			
	<b>Alle Patienten (n=150)</b>	<b>laBCC (n=138)</b>	<b>smBCC (n=12)</b>
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 <sup>b</sup>	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)
4	7 (4,7)	6 (4,3)	1 (8,3)

<b>MO25616 (STEVIE) – 150 Patienten-Datenschnitt</b>			
	<b>Alle Patienten (n=150)</b>	<b>laBCC (n=138)</b>	<b>smBCC (n=12)</b>
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
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
Spanne	0-52	0-52	0-20
fehlender Wert	1	1	0
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)			
Bestrahlung <sup>a</sup>	39 (26,0)	31 (22,5)	8 (66,7)
keine	111 (74,0)	107 (77,5)	4 (33,3)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Spanne)	144 (2-302)	153,5 (2-302)	107 (58-259)
Quellen: Zwischenauswertung MO25616, Datenschnitt 150 Patienten (100). ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ). a: Nur Angaben zur Bestrahlung. b: Nicht anwendbar (not applicable): In Frankreich wurde „Rasse“ als nicht anwendbar erhoben.			

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4811g (US-EAP); klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>SHH4811g (US-EAP)</b>		
	<b>Alle Patienten (n=119)</b>	<b>laBCC (n=62)</b>	<b>smBCC (n=57)</b>
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)

	<b>SHH4811g (US-EAP)</b>		
	<b>Alle Patienten (n=119)</b>	<b>laBCC (n=62)</b>	<b>smBCC (n=57)</b>
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)
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)		5 (8,8)
Nacken	26 (21,8)	40 (64,5)	12 (21,1)
Rumpf	17 (14,3)	14 (22,6)	6 (10,5)
Arm	10 (8,4)	11 (17,7)	3 (5,3)
Bein	4 (3,4)	7 (11,3)	0 (0,0)
Andere Hautstellen	4 (3,4)	4 (6,5)	0 (0,0)
Lunge	28 (23,5)	12 (19,4)	16 (28,1)
Lymphknoten	30 (25,2)	0 (0,0)	30 (52,6)
	16 (13,4)		16 (28,1)

	<b>SHH4811g (US-EAP)</b>		
	<b>Alle Patienten (n=119)</b>	<b>laBCC (n=62)</b>	<b>smBCC (n=57)</b>
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) 4 (6,5)	12 (21,1)
Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)			
Mittelwert (StD)	8,6 (12,5)	12,1 (15,0)	4,9 (7,7)
Median	3,213	6,198	2,407
Spanne	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 (Spanne)	5,5 (0,4-19,6)	NA NA	NA NA
Quellen: Studienreport SHH4811g (26). ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; NA: nicht verfügbar ( <i>not available</i> ); StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ).			

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH3925g (Phase I); klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>SHH3925g (Phase I)</b>		
	<b>BCC-Patienten NF 150 mg (n=10)</b>	<b>laBCC-Patienten NF 150 mg (n=2)</b>	<b>mBCC-Patienten NF 150 mg (n=8)</b>
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.

	<b>SHH3925g (Phase I)</b>		
	<b>BCC-Patienten NF 150 mg (n=10)</b>	<b>laBCC-Patienten NF 150 mg (n=2)</b>	<b>mBCC-Patienten NF 150 mg (n=8)</b>
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.
Quellen: Studienreport SHH3925g (27). CA: Karzinom; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; NA: nicht verfügbar (not available); NB: nicht berichtet; NF: Neue Wirkstoffformulierung; StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ).			

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen von SHH4437g; klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>SHH4437g (Extension Study)</b>				
	<b>Alle Patienten (N=19)</b>	<b>SHH3925g (N=12)</b>	<b>SHH4429g (N=2)</b>	<b>SHH4593g (N=4)</b>	<b>SHH4610g (N=1)</b>
Geschlecht, Anzahl (%)					
weiblich	4 (21,1)	2 (16,7)	1 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
männlich	15 (78,9)	10 (83,3)	1 (50,0)	3 (75,0)	1 (100,0)
Rasse, Anzahl (%)					
weiß	19 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	1 (100,0)
Alter in Jahren					
Mittelwert (StD)	57,4 (15,4)	54,1 (13,1)	54,5 (7,8)	64,5 (24,0)	74,0 (NE)

	<b>SHH4437g (Extension Study)</b>				
	<b>Alle Patienten (N=19)</b>	<b>SHH3925g (N=12)</b>	<b>SHH4429g (N=2)</b>	<b>SHH4593g (N=4)</b>	<b>SHH4610g (N=1)</b>
Median	53	50,0	54,5	65,5	74,0
Min-Max	37-90	39-86	49-60	37-90	74-74
Gewicht in kg					
Mittelwert (StD)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Median	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Min-Max	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ECOG-Performance-Status, Anzahl (%)					
0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
1	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
2	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Ethnie, Anzahl (%)					
nicht hispanisch/Latino	18 (94,7)	11 (91,7)	2 (100,0)	4 (100,0)	1 (100,0)
nicht berichtet	1 (5,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%)					
Mittelwert (StD)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Median	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Min-Max	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Ort des Primärtumors	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)					
Bestrahlung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Operation	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Systemisch	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (exklusive Therapieunterbrechungen)					
Mittelwert (StD)	589,0 (517,2)	779,8 (496,4)	569,0 (753,8)	74,8 (36,6)	397,0 (NE)
Median	397,0	888,0	569,0	79,5	397,0
Min-Max	26-1493	57-1493	36-1102	26-114	397-397
Quellen: SHH4437g Studienreport (94).					
NA: not available (nicht verfügbar); StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )					

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



**SHH4476g (ERIVANCE)**

Die Zulassungsstudie Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine abgeschlossene, einarmige, interventionelle Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) und Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC). Die Patientenpopulationen laBCC und smBCC wurden separat analysiert und dargestellt. Insgesamt wurden 104 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 71 Patienten mit laBCC und 33 Patienten mit smBCC. Alle 104 Patienten erhielten die Studienmedikation und bildeten die *All treated*-Population für die Sicherheitsanalyse von Vismodegib. In der *Efficacy-Evaluable*-Population zur Analyse der Wirksamkeit wurden 96 Patienten berücksichtigt, davon 63 Patienten mit laBCC und 33 Patienten mit smBCC. Das Design der Studie SHH4476g (ERIVANCE) und die Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail Tabelle 4-50 bis Tabelle 4-52 zu entnehmen.

Die Mehrheit der Patienten in Studie SHH4476g war männlich (61,5%), das mittlere Alter lag bei 61,5 (StD 15,2) Jahre. Alle Patienten waren weiß, der überwiegende Teil der Patienten hatte keinen hispanischen/Latino-Hintergrund (97,9%). Die Mehrheit der smBCC-Patienten (58%) wies einen ECOG-Performance-Status von 1 auf, die meisten laBCC-Patienten (76%) einen ECOG-Performance-Status von 0. Einen ECOG-Performance-Status von 2 wiesen in beiden Gruppen 3% der eingeschlossenen Patienten auf. 72,7% der Patienten mit smBCC-Patienten hatte zwei oder mehr Läsionen, 63,5% der Patienten mit laBCC-Patienten wiesen eine Läsion auf. Der mediane Zeitraum zwischen der ersten Diagnose eines Basalzellkarzinoms und dem Studienbeginn betrug für Patienten mit smBCC 66,1 Monate (Spanne 1-522) und für Patienten mit laBCC 169,4 Monate (Spanne 1-512).

Der primäre Endpunkt in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) war die objektive Ansprechrate (ORR), welche von einem unabhängigen Gremium (IRF) bewertet wurde. Von allen berücksichtigten Studien erlaubt nur die Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) einen Nachweis der Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes ORR mittels Darstellung des klinischen Ansprechens ohne Berücksichtigung radiographischer Verfahren. Studie SHH4476g (ERIVANCE) besitzt daher die höchste Aussagekraft im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib für den Endpunkt ORR. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte berücksichtigten das Gesamtüberleben (OS), die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Lebensqualität (HRQoL mittels SF-36) und unerwünschte Ereignisse (UE).

**MO25616 (STEVIE)**

Die Studie MO25616 (STEVIE) ist eine einarmige, interventionelle Phase II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) und Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC). Bis 2016 sollen etwa 800 Patienten rekrutiert werden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen Zwischenanalysen mit 150, 300 und 500 eingeschlossenen Patienten vor, die im vorliegenden Dossier berücksichtigt werden. Die Informationen zum Design der Studie MO25616 (STEVIE) und zur Charakterisierung der eingeschlossenen

Patienten sind im Detail Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-53 und Tabelle 4-55 zu entnehmen.

Zur 500 Patienten-Interimsanalyse waren 470 Patienten laBCC (94,0%) und 31 Patienten smBCC (6,0%) eingeschlossen worden. Zur 300 und 150 Patienten-Interimsanalyse hatten 278 (92,7%) bzw. 138 (92,0%) der eingeschlossenen Patienten laBCC und 22 (7,3%) bzw. 12 (8,0%) der eingeschlossenen Patienten smBCC. Die Mehrheit der Patienten zur 500 Patienten-Interimsanalyse war männlich (59,7%), das mittlere Alter der Patienten betrug 68,7 Jahre (StD 16,9). Zum 150 bzw. 300 Patienten-Datenschnitt waren 57,3% bzw. 60,3% der eingeschlossenen Patienten männlich, das mittlere Alter der Patienten betrug 66,7 (StD 19,0) bzw. 69,2 (StD 17,5) Jahre. Zum 500, 300 und 150 Patienten-Datenschnitt waren 62,1; 58,0% und 44,0% von allen Patienten mit einer auswertbaren Angabe weiß.

Zur 500 Patienten-Interimsanalyse hatten 62,9% der Patienten mit laBCC einen ECOG-Performance-Status von 0, zur 300 und 150 Patienten Interimsanalyse waren dies 63,7% und 65,4%. Für Patienten mit smBCC für die Interimsanalyse nach 500, 300 und 150 Patienten betragen die entsprechenden Anteile Patienten mit ECOG-Performance-Status von 0 von 41,9%, 40,9% und 50,0%.

Die mittlere Zeit zwischen Erstdiagnose eines Basalzellkarzinoms und Studienbeginn betrug für die 500 Patienten-Interimsanalyse 11,7 Jahre (StD 11,6) für laBCC und 11,9 Jahre (StD 9,6) für smBCC. Zum 300 und 150 Patienten-Datenschnitt betragen die entsprechenden Zeiträume 12,1 Jahre (StD 12,2) und 12,9 Jahre (StD 11,9) für laBCC und 11,9 Jahre (StD 9,2 Jahre) und 10,8 Jahre (StD 5,7) für smBCC.

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Berücksichtigung der ITT-Population ausgewertet, welche alle Patienten umfasste, die in die Studie eingeschlossen wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der Sicherheitspopulation ausgewertet, welche alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit von Vismodegib. Sekundäre Endpunkte berücksichtigten das Gesamtüberleben (OS) und Lebensqualität (HRQoL mittels Skindex-16).

### **SHH4811g (US-EAP)**

Studie SHH4811g (US-EAP) war eine einarmige, *extended access*-Studie, um Patienten mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) ohne zufriedenstellende Therapieoption eine Behandlung mit Vismodegib (150 mg OD) vor der Zulassung zu ermöglichen. Weiterhin wurde die Sicherheit von Vismodegib und die objektive Ansprechrate mittels RECIST untersucht. Die Informationen zum Design der Studie SHH4811g und zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail Tabelle 4-50, Tabelle 4-51 und Tabelle 4-56 zu entnehmen.

Insgesamt wurden 120 Patienten, 63 Patienten mit laBCC und 57 Patienten mit smBCC, in die Studie eingeschlossen. 119 Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten (62 laBCC und 57 smBCC), wurden in der Sicherheitspopulation zur Untersuchung der Sicherheit von Vismodegib berücksichtigt. Die Population für die Wirksamkeitsanalyse

(*Efficacy Evaluable*-Population) umfasste 95 Patienten (56 laBCC, 39 smBCC), 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 von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation gestorben waren.

73,9% der Patienten waren männlich, das mittlere Alter der Patienten bei Studienbeginn betrug 62,7 Jahre (StD 14,7). Alle Patienten mit einer Angabe zur Rassenangehörigkeit waren weiß und weniger als 5% der Patienten hatte einen hispanischen/Latino-Hintergrund (4,2%).

Das Verhältnis von Patienten mit laBCC und smBCC betrug 52,1% bzw. 47,9%. Zu Studienbeginn resultierte für 62,9% und 52,6% der Patienten mit laBCC und smBCC ein ECOG-Performance-Status von 0. Fast alle Patienten waren vor Studienbeginn operiert (91,9% laBCC- sowie 94,7% smBCC-Patienten) und die Mehrheit der smBCC-Patienten (61,4%) bereits bestrahlt.

Die mediane Zeit zwischen erster Diagnose eines Basalzellkarzinoms und Studienbeginn betrug 12,1 Jahre (StD 15,0) für laBCC und 4,9 Monate (StD 7,7) für smBCC.

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

### **SHH3925g (Phase I)**

Studie SHH3925g (Phase I) war eine einarmige, offene Phase I-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit ansteigender Dosen von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die Informationen zum Design der Studie SHH3925g und zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail Tabelle 4-50, Tabelle 4-51 und Tabelle 4-57 zu entnehmen.

Von den insgesamt 68 eingeschlossenen Patienten mit allen Tumorarten erhielten 10 Patienten mit BCC eine Dosis von 150 mg Vismodegib der neuen Formulierung. Diese Kohorte wird im Dossier sowohl für die Wirksamkeits- als auch Sicherheitsanalysen dargestellt (Wirksamkeitspopulation und Sicherheitspopulation). 70% der Patienten mit BCC, die 150 mg OD Vismodegib erhalten hatten, waren männlich, das Durchschnittsalter der Patienten betrug 55,9 Jahre (StD 8,8), alle 10 Patienten waren weiß.

Von den eingeschlossenen Patienten mit BCC hatten 8 (80,0%) mBCC und 2 (20,0%) laBCC. Die Mehrheit der BCC-Patienten (60,0%), wies zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 0 auf, 40,0% der BCC-Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 1. Alle 10 BCC-Patienten waren bereits bestrahlt und operiert, 60,0% hatten auch bereits eine systemische Chemotherapie erhalten.

Das primäre Ziel der Phase I-Studie war, 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. Primäres Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit von Vismodegib.

### **SHH4437g (Extension Study)**

Bei der Studie SHH4437g handelt es sich um eine multizentrische, offen geführte Verlängerungsstudie. Ziel dieser Studie war zum einen die Bereitstellung einer weiterführenden Vismodegib-Therapie für Patienten, die zuvor in einer Genentech (Roche)-gesponserten Phase I- oder II-Krebsstudie Vismodegib erhalten hatten und nach Abschluss der Hauptstudie oder deren Studienende keine Anzeichen für eine Progression der Erkrankung zeigten. Zum anderen sollten in der Studie SHH4437g Sicherheitsdaten zur Langzeitverabreichung von Vismodegib erhoben werden. Die Informationen zum Design der Studie SHH4437g und zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail Tabelle 4-50, Tabelle 4-51 und Tabelle 4-58 zu entnehmen.

Insgesamt wurden 19 Patienten aus vier abgeschlossenen Studien (SHH3925g [12 Patienten], SHH4429g [2 Patienten], SHH4593g [4 Patienten], SHH4610g [1 Patient]) in die Studie SHH4437g eingeschlossen. Alle Patienten erhielten Vismodegib als Studienmedikation. Die Mehrheit der Patienten in Studie SHH4437g war männlich (78,9%), das mittlere Alter lag bei 57,4 (StD 15,4) Jahre. Alle Patienten waren weiß, der überwiegende Teil der Patienten hatte keinen hispanischen/Latino-Hintergrund (94,7%). Alle 19 Patienten brachen die Studie ab; davon 17 Patienten (89,5%) aus nicht-sicherheitsbezogenen Gründen und zwei Patienten (10,5%) aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).

In die vergleichende Diskussion der im Dossier dargestellten interventionellen Studien wird die Studie SHH4437g nicht einbezogen, da es sich um eine Verlängerungsstudie (*Extension Study*) handelt. Ein Ziel dieser Studie war, Patienten aus abgeschlossenen Genentech (Roche)-gesponserten Krebsstudien eine weiterführende Therapie mit Vismodegib zu ermöglichen. Die Ergebnisse der Studie SHH4437g sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 in Tabelle 4-133 und in der Analyse der gepoolten Sicherheitspopulation (Tabelle 4-134ff) zusammenfassend dargestellt. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wird die Studie SHH4437g ebenfalls in Anhang 4-E methodisch charakterisiert sowie die Verzerrungspotentiale auf Studienebene und bezüglich der in Tabelle 4-133 berücksichtigten Endpunkte in Anhang 4-F dargestellt.

### **Vergleichende Diskussion der interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I)**

Allen berücksichtigten Studien ist gemeinsam, dass sie einarmige klinische Studien sind, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in der zugelassenen Dosierung (150 mg OD) in den zugelassenen Patientenpopulationen laBCC und smBCC untersucht wurde. In Übereinstimmung mit verfügbaren epidemiologischen Daten ist allen vier Studien gemeinsam, dass smBCC einen geringeren Anteil an der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten ausmacht. Die Informationen zum Studiendesign der berücksichtigten Studien und

der Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail Tabelle 4-50 bis Tabelle 4-57 zu entnehmen.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der berücksichtigten Studienpopulationen für die Analyse von Gesamtmortalität und Morbidität. Während in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) beide Parameter für die *Efficacy-Evaluable*-Population (umfasst alle Patienten mit Bestätigung der Diagnose zu Studienbeginn durch einen unabhängigen Pathologen) berücksichtigt wurden, erfolgte die Analyse in der Studie MO25616 für die ITT-Population (alle in die Studie eingeschlossenen Patienten) und in der Studie SHH4811g für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten. Die Sicherheitsendpunkte wurden in allen Studien für die Sicherheitspopulation bestimmt. Die berücksichtigten Studien sind hinsichtlich des Studiendesigns sehr unterschiedlich, aber die eingeschlossenen Patientengruppen decken das zugelassene Anwendungsgebiet ab. Weiterhin erfolgte in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) die Analyse des primären Endpunktes durch ein unabhängiges Komitee (IRF), während in den Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) die Einordnung der Tumorantwort durch den Prüfarzt (INV) erfolgte.

Die berücksichtigten Studien unterscheiden sich weiterhin hinsichtlich der untersuchten Studienendpunkte und der Studienzielsetzung. Primärer Studienendpunkt in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) war die objektive Ansprechrate (ORR) und in der Studie MO25616 (STEVIE) die Sicherheit und Verträglichkeit von Vismodegib. Primäres Ziel der Studie SHH4476g (ERIVANCE) war es, Patienten mit laBCC und smBCC ohne zufriedenstellende Behandlungsalternative eine Behandlung mit Vismodegib zu ermöglichen. Zielsetzung von Studie SHH3925g (Phase I) war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Behandlung von soliden Tumoren unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms.

Aufgrund der zuvor genannten Unterschiede im Studiendesign und in der Zielsetzung sowie unterschiedlich definierter Studienendpunkte wird keine zusammenfassende Darstellung und Analyse der Ergebnisse vorgenommen. Es wurde keine formale Bestimmung der Heterogenität vorgenommen, da eine Vergleichbarkeit der Studien nicht gegeben ist.

Aufgrund der geringen Patientenzahl (N=10) findet Studie SHH3925g (Phase I) keine Berücksichtigung bei der Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ML29670 (NIELS)	Nicht-interventionelle Studie Produkt Register (Vismodegib) Retrospektive/prospektive Datenerhebung Laufende Studie Sponsor Roche Pharma AG	Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit laBCC entsprechend der Zulassung von Vismodegib	44 Patienten 44 laBCC	Studienbeginn: 12. Aug.2015 Interim Datenschnitt: Jan. 2016 Studienende (geplant) Q2/2018 (letzter Datenschnitt)	35 Studienzentren in Deutschland	<b>Primärer Endpunkt:</b> Dauer des Ansprechens (DOR) <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b> Objektive Ansprechrates (ORR) Gesamtüberleben (OS) Krankheitskontrollrate
ML28296 (RegiSONIC)	Nicht-interventionelle Studie Krankheits Register (BCC) Prospektive Datenerhebung Laufende Studie Sponsor Genentech Inc.	Patienten ( $\geq 18$ Jahre) ohne bereits bestehende Diagnose mit BCCNS; mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC) unter Berücksichtigung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BCC; festgestellt zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung oder während Behandlung von BCC durch den Prüfarzt innerhalb von $\leq 90$ Tagen vor Studieneinschluss; ohne Vorbehandlung mit	88 Patienten 88 laBCC	Studienbeginn: 09. May 2012 Interim Datenschnitte: Sep. 2015 Studienende (geplant) Q2/2019	15 Studienzentren in den USA	<b>Wirksamkeits-Endpunkte:</b> Dauer des Ansprechens Objektive Ansprechrates (ORR) Gesamtüberleben (OS) Rezidivrate Progressionsfreies Überleben

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		einem <i>Hedgehog</i> -Inhibitor				
Viscusi & Hanke, 2015	Nicht-interventionelle Studie Fallberichte Retrospektive Datenerhebung Abgeschlossene Studie	Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit laBCC entsprechend der Zulassung von Vismodegib	24 Patienten 24 laBCC	Studienbeginn: 06. Mrz. 2012 Studienende: 15. Mrz. 2015	1 Zentrum in den USA (Laser and Skin Surgery Center of Indiana, IN)	Tolerabilität Wirksamkeit Klinisches Ergebnis nach Absetzen der Therapie
Quellen: Studienprotokolle und Zwischenauswertungen von NIELS (31, 103), RegiSONIC (32, 104) und Viscusi & Hanke (33).						

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Vismodegib</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ML29670 NIELS	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln Endsprechend tatsächlich verordneter Dosierung	laBCC Vorbehandlung und Behandlung wie in Krankenakte dokumentiert
ML28296 RegiSONIC	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln Endsprechend tatsächlich verordneter Dosierung	laBCC mBCC Vorbehandlung und Behandlung wie in Krankenakte dokumentiert
Viscusi & Hanke, 2015	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln Endsprechend tatsächlich verordneter Dosierung Vismodegib Gabe für mindestens 3 Monate	laBCC Vorbehandlung: Bestrahlung (wenn nicht kontraindiziert) Vorbehandlung und Behandlung wie in Krankenakte dokumentiert Therapieabbruch: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Maximale klinische Antwort erreicht</li> <li>2) Tumorprogression</li> <li>3) Nicht tolerierbare Nebenwirkungen</li> <li>4) Patientenwunsch</li> </ol>
Quellen: Studienprotokolle NIELS (103), RegiSONIC (104) und Viscusi & Hanke (33).		

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen von NIELS – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interimsanalyse Januar 2016</b>	<b>ML29670 (NIELS)</b>
	<b>la BCC (N=44)</b>
Geschlecht, Anzahl (%)	
weiblich	19 (43,2)
männlich	25 (56,8)
Alter in Jahren	
Mittelwert (StD)	72,3 (15,3)
Median	74,5
Min-Max	31-94
Bodymass index (BMI)	
Mittelwert (StD)	26,73 (4,46)



<b>Interimsanalyse Januar 2016</b>	<b>ML29670 (NIELS)</b>
Median	26,30
Min-Max	20,2-33,7
ECOG-Performance-Status, Anzahl <sup>a</sup>	
0	12 (27,3)
1	4 (9,1)
2	1 (2,3)
3	2 (4,5)
nicht verfügbar	25 (56,8)
Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%)	n. z.
Mittelwert (StD)	
Median	
Min-Max	
Ort des Primärtumors	n. b.
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)	
Bestrahlung	10 (22,7)
Operation	32 (72,7)
Systemische, lokale Therapie	1 (2,3)
Behandlungsdauer (Monate)	
Mittelwert (StD)	10,74 (7,39)
Median	7,92
Min-Max	0,0-28,0
Zeit von erster Diagnose eines laBCC bis zur Studienteilnahme (in Monaten)	68,67 (72,78)
Mittelwert (StD)	
Quelle: Interimsanalyse ML29670 (NIELS) (31). ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; NB.: nicht berichtet; n. z.: nicht zutreffend; StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ). a: zum Visit 1	

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen von RegiSONIC – nicht-interventionelle Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interimsanalyse September 2015</b>	<b>ML28296 (RegiSONIC)</b>
	<b>BCC-Patienten (N=88)</b>
Geschlecht	
weiblich	27 (30,7%)
männlich	61 (69,3%)
Rasse, Anzahl (%)	
weiß	88 (100%)

<b>Interimsanalyse September 2015</b>	<b>ML28296 (RegiSONIC)</b>
nicht hispanisch oder Latino	83 (94.3%)
hispanisch oder Latino	5 (5.7%)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (StD)	67,4 (15,64)
Median	67,0
Min-Max	(34; 99)
Gewicht (kg) (n=74)	
Mittelwert (StD)	82,27 (23,58)
Median	80,51
Min-Max	(33,6; 153,8)
ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) (n=63)	
0	28 (44.4%)
1	15 (23.8%)
2	3 (4.8%)
3	3 (4.8%)
4	2 (3.2%)
Nicht bekannt	12 (19.0%)
Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%)	n. z.
Mittelwert (StD)	
Median	
Min-Max	
Ort des Primärtumors	n. b.
Behandlungsdauer (Monate)	
Mittelwert (StD)	5,11 (4,79)
Median	3,93
Min-Max	(0,03; 21,26)
Quelle: Interimsanalyse ML28296 (RegiSONIC) (32). CA: Karzinom; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; NA: nicht verfügbar (not available); NB.: nicht berichtet; n. z. nicht zutreffend; NF: Neue Wirkstoffformulierung; StD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ).	

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulation von Viscusi &amp; Hanke, 2015 – nicht-interventionelle Studie in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Viscusi &amp; Hanke</b>
	<b>laBCC-Patienten (N=24)</b>
Geschlecht	
weiblich	9
männlich	15
Rasse, Anzahl (%)	
Kaukasier	24 (100,0)
Alter (Jahre)	
Mittelwert	72
Min-Max	(38; 93)
ECOG-Performance-Status, Anzahl	Nicht verfügbar
Ort des Primärtumors/der Primärtumore <sup>a</sup>	
Kopf/Hals	21
Oberkörper	4
Vorangegangene Therapie, Anzahl (%)	
Bestrahlung	24 (100,0)
Operation	10 (42)
Systemisch	0 (0,0)
Mittlere Behandlungsdauer (Wochen)	12
Min-Max	4-33
Mittlere Tumorgröße zu Studienbeginn, längster Durchmesser in cm, (Spanne)	4,5 (1-9)
Quelle: (33).	
a: Ein Patient: Primärtumor am Hals und auf der Brust.	

**ML29670 (NIELS)**

Die in Deutschland unter Beteiligung von 35 dermatoonkologischen Studienzentren durchgeführte Studie ML29670 (NIELS) ist eine seitens ROCHE durchgeführte nicht-interventionelle Studie. Studienziel ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) unter klinischen Routinebedingungen. Das Design der Studie ML29670 (NIELS) und die Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail in Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-69 dargestellt.

Die Studie ML29670 ist eine retrospektiv/prospektiv durchgeführte nicht-interventionelle Studie. Beginnend mit Studienstart im August 2015 werden Patienten mit laBCC eingeschlossen, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Vismodegib entsprechen und

mindestens eine Tagesdosis Vismodegib in der zugelassenen Dosierung seit Markteinführung im August 2013 und vor April 2015 erhalten haben. Weiterhin werden Patienten berücksichtigt, die den zuvor genannten Anforderungen entsprechen und Vismodegib ab Studienbeginn erstmalig erhalten. Die erhobenen Daten beider Patientengruppen werden kontinuierlich und vollständig bis zum jeweiligen Behandlungsende, spätestens jedoch bis zum letzten geplanten Datenschnitt im Q2/2018 dokumentiert.

### **ML28296 (RegiSONIC)**

Die in den USA unter Beteiligung von 15 dermatoonkologischen Studienzentren durchgeführte Studie ML28296 (RegiSONIC) ist eine seitens der Fa. Genentech Inc. (kurz Genentech) durchgeführte nicht-interventionelle Studie. Studienziel ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom unter klinischen Routinebedingungen. Das Design der Studie ML28296 (RegiSONIC) und die Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten ist im Detail in Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-69 dargestellt.

ML28296 (RegiSONIC) ist eine prospektiv durchgeführte nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in der Routineversorgung bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Ergänzend zu laBCC-Patienten wurden auch Patienten mit mBCC und Gorlin-Goltz-Syndrom eingeschlossen

### **Vergleichende Diskussion der berücksichtigten nicht-interventionellen Studien**

#### **ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC)**

Die Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) sind in Deutschland und den USA durchgeführte nicht-interventionelle Registerstudien. Während ML28296 (RegiSONIC) eine Registerstudie zur Dokumentation von Daten zum fortgeschrittenen Basalzellkarzinom (aBCC) ist, handelt es sich bei Studie ML29670 (NIELS) um ein spezifisches Vismodegib-Register.

Wesentliche Abweichungen zwischen beiden Studien bestehen hinsichtlich der dokumentierten Patienten. Während Studie ML29670 (NIELS) ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) umfasst, die Vismodegib erhalten, werden in der Studie ML28296 (RegiSONIC) Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC) unabhängig von der verabreichten Medikation dokumentiert. Auch hinsichtlich der dokumentierten Studienendpunkte unterscheiden sich beide Studien (Tabelle 4-67).

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Einordnung der Übertragbarkeit der berücksichtigten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt auf Grundlage der in der Analyse berücksichtigten klinischen Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und der nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC). Eine Aussage zur Übertragbarkeit der Studie Viscusi & Hanke ist aufgrund fehlender Angaben in der verfügbaren Publikation nicht möglich. Die Übertragbarkeit auf Studienebene wird nachfolgend in Tabelle 4-64 dargestellt und diskutiert.

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

Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) zur Vergleichbarkeit und Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext

Studien	SHH4476g (ERIVANCE) <sup>a</sup>	MO25616 (STEVIE) <sup>b</sup>	SHH4811g (US-EAP)	ML29670 (NIELS)	ML28296 (RegiSONIC)
<b>Studientyp</b>	Einarmige klinische Studie	Einarmige klinische Studie	Einarmige klinische Studie	Nicht-interventionelle Studie	Nicht-interventionelle Studie
<b>Indikation</b>	laBCC, smBCC	laBCC, smBCC	laBCC, mBCC	laBCC	
<b>Studienpopulation</b>	<i>All treated</i> -Population	Sicherheitspopulation	Sicherheitspopulation	Register	Register
<b>Patientenzahl, (N)</b>	104	501	119	44	88
<b>Anteil der Patienten aus Deutschland, n (%)</b>	14 (13,5)	55 (11,0) <sup>c</sup>	0 (100)	44 (100)	0 (100)
<b>Anteil der Patienten aus Europa/Australien, n (%)</b>	32 (30,8)	465 (93,0) <sup>c</sup>	0 (100)	44 (100)	0 (100)
<b>Ethnie „weiß“, n (%)</b>	104 (100,0)	321 (64,1)	k. A.	k.A.	88 (100,0)
<b>Nicht hispanic, Latino, n (%)</b>			108 (90,8)	k.A.	83 (94,3)
<b>Anteil Männer, n (%)</b>	63 (60,6)	299 (59,7)	88 (73,9)	25 (56,8)	61 (69,3%)
<b>Alter (Mean, StD)</b>	62,0	72,0	62,7 (14,7)	72,3 (15,3)	67,4 (15,6)
<b>Angewandte Tumordiagnostik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RECIST v1.0 (CT oder MRT)</li> <li>• Externe Tumordimensionen</li> <li>• Ulzeration</li> <li>• Auftreten neuer Läsionen</li> <li>• Digitalphotographie</li> <li>• Biopsien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RECIST v1.1</li> <li>• Tumorbewertung durch körperliche Untersuchung</li> <li>• Digitalphotographie</li> <li>• Biopsien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RECIST v1.0</li> <li>• Histologie</li> <li>• Äußere Tumormaße</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht spezifiziert</li> <li>• Wie vom Prüfarzt vorgenommen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht spezifiziert</li> <li>• Wie vom Prüfarzt vorgenommen</li> </ul>
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Alter ≥18</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Alter ≥18</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Alter ≥18</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Alter ≥18</li> <li>• Verordnung von Vismodegib in</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Männlich oder weiblich</li> <li>• Alter ≥18</li> </ul>

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

Studien	SHH4476g (ERIVANCE) <sup>a</sup>	MO25616 (STEVIE) <sup>b</sup>	SHH4811g (US-EAP)	ML29670 (NIELS)	ML28296 (RegiSONIC)
	Status 0, 1, oder 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	(ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2 <ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	Übereinstimmung mit Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Gegenanzeigen gegen Verordnung von Vismodegib</li> </ul>	
	<p><b>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser</li> <li>Läsion ist nicht operabel oder kontraindiziert (schriftliche Bestätigung eines chirurgisch tätigen Spezialisten)</li> <li>Vorhergehende Strahlentherapie sofern nicht kontraindiziert oder nicht angezeigt</li> <li>Krankheitsprogression bei Patienten mit vorhergehender Strahlentherapie</li> <li>[...]</li> </ul> <p><b>Metastasiertes BCC (mBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen (z. B. Lunge, Leber,</li> </ul>	<p><b>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser</li> <li>Läsion ist nicht operabel (schriftliche Bestätigung eines chirurgisch tätigen Spezialisten)</li> <li>Vorhergehende Strahlentherapie sofern nicht kontraindiziert oder nicht angezeigt</li> <li>Krankheitsprogression bei Patienten mit vorhergehender Strahlentherapie</li> <li>[...]</li> </ul> <p><b>Metastasiertes BCC (mBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histologische Bestätigung von BCC Fernmetastasen</li> <li>[...]</li> </ul>	<p><b>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser</li> <li>Läsion ist nicht operabel (schriftliche Bestätigung eines chirurgisch tätigen Spezialisten)</li> <li>Vorhergehende Strahlentherapie sofern nicht kontraindiziert oder nicht angezeigt</li> <li>Krankheitsprogression bei Patienten mit vorhergehender Strahlentherapie</li> <li>[...]</li> </ul> <p><b>Metastasiertes BCC (mBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histologische Bestätigung von BCC Fernmetastasen</li> </ul>	<p><b>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>laBCC entsprechend der Einordnung durch den Prüfarzt</li> <li>[...]</li> </ul> <p><b>Metastasiertes BCC (mBCC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht berücksichtigt</li> </ul>	<p><b>Kohorte 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine BCCNS-Diagnose</li> <li>laBCC oder mBCC (zusammengefasst als aBCC)</li> <li>keine Vorbehandlung mit Hh-Inhibitor</li> </ul> <p><b>Kohorte 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine BCCNS-Diagnose</li> <li>laBCC und Behandlung mit Vismodegib in mindestens einer der Studien SHH4476g, SHH4437g, SHH4811g (expanded access program, EAP)</li> </ul> <p><b>Kohorte 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit BCCNS-Diagnose, die eine der nachfolgenden Kriterien erfüllen:</li> </ul>

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

Studien	SHH4476g (ERIVANCE) <sup>a</sup>	MO25616 (STEVIE) <sup>b</sup>	SHH4811g (US-EAP)	ML29670 (NIELS)	ML28296 (RegiSONIC)
	Lymphknoten, Knochen), RECIST ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )-messbar mittels CT oder MRT; nicht geeignet: Patienten mit auf Knochen beschränkten Metastasen  [...]		<ul style="list-style-type: none"> <li>[...]</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Feststellung aBCC zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung oder während BCC Behandlung ≤90 Tage vor Studieneinschluß und keine Hh Inhibitor Vorbehandlung</li> <li>aBCC Behandlung mit Vismodegib in den Studien SHH4476g, SHH4437g, SHH4811g.</li> <li>oder Diagnose eines multiplen, nicht-fortgeschrittenen BCCs innerhalb von ≤90 Tagen vor Studieneinschluß, das nicht mit einem Hh-Inhibitor behandelt wurde.</li> </ul>
<b>Therapie</b>	Vismodegib (150 mg OD) bis zum Progress, intolerable Toxizität oder Ausscheiden aus der Studie	Vismodegib (150 mg OD) bis zum Progress, intolerable Toxizität; Patientenwunsch oder Therapieabbruch durch den Prüfarzt	Vismodegib (150 mg OD) bis zum Progress, intolerable Toxizität; Patientenwunsch oder Therapieabbruch durch den Prüfarzt	Vismodegib wie vom Prüfarzt vorgenommen	Vismodegib wie vom Prüfarzt vorgenommen
Quellen: Studienreports und Zwischenanalysen SHH4476g (ERIVANCE) (24, 102); MO25616 (STEVIE) (16, 100), SHH4811g (US-EAP) (26, 105), ML29670 (NIELS) (31) und ML28296 (RegiSONIC) (32). a: Final-konfirmatorische Analyse (CSR). b: CSR 500 Patienten. c: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01367665?sect=X156#part">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01367665?sect=X156#part</a>					

Die Durchführung der multizentrischen klinischen Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) erfolgte weltweit, die Studie SHH4811g (US-EAP) berücksichtigte Studienzentren in den USA. Die nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) schloss Studienzentren in Deutschland ein, während Studie ML28296 (RegiSONIC) Studienzentren in USA berücksichtigte.

Die Gesamtzahl der in den hier fünf diskutierten Studien eingeschlossenen Patienten beträgt 856, wobei der größte Anteil mit 501 Patienten auf die Studie MO25616 (STEVIE) entfällt. Insgesamt wurden 113 (13,2%) Patienten in Deutschland in die Studien eingeschlossen, verteilt zwischen SHH4476g (ERIVANCE) (n=14), MO25616 (STEVIE) (n=55), ML29670 (NIELS) (n=44), SHH4811g (n=0) und ML28296 (RegiSONIC) (n=0).

541 (63,2%) der teilnehmenden Patienten wurden in Europa und Australien eingeschlossen. 513 (74,0%) der in die Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE) und ML28296 (RegiSONIC) eingeschlossenen 693 Patienten wurden der Ethnie „weiß“ zugeordnet. In den Studien SHH4811g (US-EAP) und Studie ML28296 (RegiSONIC) wurden 108 (90,8%) von 119 bzw. 83 (94,3%) von 88 eingeschlossenen Patienten als „nicht hispanic, Latino“ eingeordnet.

536 (62,6%) der insgesamt eingeschlossenen 856 Patienten waren Männer. Das mittlere Alter der Patienten bei Einschluss in die berücksichtigten fünf Studien lag zwischen 62,0 Jahren und 72,3 Jahren.

Auf Basis des in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigten Anteils von 13,2% von Patienten aus Deutschland sowie des Anteils an Patienten aus Europa und Australien (63,2%) und „weißen“ Patienten (74,0%) ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Dies gilt in hervorgehobener Weise für die Studie ML29670 (NIELS) mit 44 Patienten, die ausschließlich in deutschen Studienzentren eingeschlossenen wurden.

Ebenso entspricht die Altersverteilung der Studienteilnehmer mit einem mittleren Alter zwischen 62,0 und 72,3 Jahren bei Eintritt in die berücksichtigten fünf Studien der deutschen Versorgungsrealität mit einem erstmaligen Auftreten eines Basalzellkarzinoms im Alter von ca. 60 Jahren und ansteigender Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter (106). Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird weiterhin unterstützt durch die Geschlechterverteilung in den berücksichtigten Studien mit ca. 60% männlichen Patienten. Publierte Daten weisen aus, dass allgemein Männer etwas häufiger als Frauen von einer Erkrankung an BCC betroffen sind (106).

In den klinischen Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE) und SHH4811g (US-EAP) wurden RECIST-Kriterien und die klinische Tumorbewertung angewandt. In der Studie SHH4476g erfolgte die Feststellung eines laBCC und smBCC neben RECIST v.1.0 unter ergänzender Berücksichtigung der externen Tumordimension, der Ulzerationen des Tumors, des Auftretens neuer Läsionen und der Digitalphotographie. Ergänzend wurden Biopsien mit anschließender histologischer Sicherung durchgeführt. In der Studie MO25616



(STEVIE) wurde zusätzlich zu RECIST v.1.1 eine klinische Tumorbewertung mittels körperlicher Untersuchung vorgenommen, Digitalphotographie angewendet und Biopsien mit anschließender histologischer Sicherung durchgeführt. Die in der Studie ML29670 (NIELS) verwendete Tumorbewertung erfolgte anhand der aktuell in den Leitlinien empfohlenen Diagnostik (6). Dazu gehört eine klinische Tumorbeurteilung, histologische Untersuchung sowie eine Berücksichtigung von bildgebender Diagnostik, soweit dies vom Prüfarzt als erforderlich eingestuft wurde. Auch für Studie ML28296 (RegiSONIC) liegt die diagnostische Vorgehensweise im Verantwortungsbereich des Arztes unter Berücksichtigung der gültigen Behandlungsleitlinie.

In der deutschen Leitlinie zum Basalzellkarzinom (6) wird, um eine Sicherung der Therapiequalität zu ermöglichen, folgende Diagnostik empfohlen: klinische Tumorgroße (horizontaler Tumordurchmesser), Lokalisation, histologischer Typ, histologische Tiefenausdehnung (vertikaler Tumordurchmesser in mm), therapeutischer Sicherheitsabstand, Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden/knapp im Gesunden/nicht im Gesunden. Diese Aussage setzt die Angabe der histopathologischen Aufarbeitungstechnik des Tumorpräparates voraus. Bei destruierenden Basalzellkarzinomen und/oder klinischem Anhalt für eine Infiltration in tiefe Strukturen wird eine weitere Ausbreitungsdiagnostik mittels bildgebender Diagnostik empfohlen. Außerdem heißt es in der deutschen Leitlinie: *„Bei einem Fortschreiten des Tumorwachstums treten Erosionen und Ulzerationen auf. Ein typisches klinisches Zeichen von Basalzellkarzinomen stellen rezidivierende, zumeist punktförmige Blutungen dar.“*, weshalb auch die Ulzeration berücksichtigt werden sollte (107). Somit wurde die in der deutschen Leitlinie empfohlene Diagnostik in den Studien angewandt und ist daher auch übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

Eingeschlossen wurden in allen o. g. berücksichtigten Studien Patienten mit einem aBCC mit den in Tabelle 4-66 zusammengefassten Definitionen. In der aktuellen deutschen Leitlinie werden die Diagnosen des lokal fortgeschrittenem BCC und des metastasierten BCC erwähnt. Die Leitlinie empfiehlt ein interdisziplinäres Behandlungskonzept für Patienten mit laBCC zu erstellen und in der Regel die Durchführung einer Strahlentherapie. Bei therapierefraktärer Situation oder Kontraindikationen für eine Strahlentherapie kann eine Therapie mit einem *Hedgehog*-Inhibitor angeboten werden. Für BCC-Patienten im metastasiertem Stadium wird ebenfalls die Erstellung eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes unter Berücksichtigung einer systemischen Therapie mit einem *Hedgehog*-Inhibitor empfohlen. Die eingeschlossenen Populationen entsprechen demnach auch dem deutschen Versorgungskontext, da bei austherapierten Patienten mit einem aBCC eine Therapie mit einem Hh-Inhibitor oft die einzige und in Deutschland empfohlene Therapieoption darstellt (6).

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, da die in der Analyse berücksichtigten Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), ML28296 (RegiSONIC) und ML29670 (NIELS) dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Diese Einordnung erfolgt unter Berücksichtigung des Anteils von Patienten aus Deutschland und Europa/Australien mit 13,2% und 63,2%, des Einschlusses von 70,4% „weißen“ Patienten

und einer Alters- und Geschlechterverteilung bei Einschluß in die Studien, welche der deutschen Situation bei Erstdiagnose eines Basalzellkarzinoms entspricht. Die Anwendbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext resultiert zusätzlich aus der Übereinstimmung hinsichtlich Diagnostik und Therapie eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in den genannten Studien mit den entsprechenden Anforderungen in der aktuell gültigen deutschen Behandlungsleitlinie. Die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird für alle berücksichtigten Endpunkte vorausgesetzt.

Die Studien 3925g und VH konnten hinsichtlich einer Übertragbarkeit nicht abschließend bewertet werden da nur wenige Patienten eingeschlossen waren bzw. keine ausreichenden Angaben zu den eingeschlossenen Patienten verfügbar waren.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SHH4476g (ERIVANCE)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
MO25616 (STEVIE)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
SHH4811g (US-EAP)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
SHH3925g (Phase I)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
SHH4437g (Extension Study)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
ML29670 (NIELS)	nein	nein	nein	nein	ja <sup>b</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
ML28296 (RegiSONIC)	nein	nein	nein	nein	ja <sup>b</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
Viscusi & Hanke	nein	nein	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>

a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt.  
b: Es sind keine umfassenden Kriterien zur Auswahl der Patienten verfügbar.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens wird für nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich keine Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen. Dieser Einordnung folgend werden die genannten Studien auf Studienebene nicht eingestuft (Tabelle 4-65). Die Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke (2015) sind einarmige nicht-interventionelle Studien. Aufgrund des Studiendesigns werden alle drei Studien ebenfalls nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials eingestuft (Tabelle 4-65).

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

##### **Studien und Datenschnitte**

Die für Studie SHH4476g (ERIVANCE) durchgeführte primäre Analyse basiert auf einem Datenschnitt vom 26. November 2010 und wird als final-konfirmatorische Analyse bezeichnet (Tabelle 4-66). Für einarmige Studien ist es von besonderer Bedeutung, Designmerkmale, die zentral für die Integrität der Studie sind, bei der Wahl des für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Datenschnitts zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang beruht die Argumentation zum Zusatznutzen von Vismodegib auf dem präspezifizierten final-konfirmatorischen Datenschnitt, der auch Grundlage für die Fallzahlplanung und Beantwortung der medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellung zur Wirksamkeit war. Weitere analysierte Datenschnitte (Updates 6, 12, 18, 24 und 30 Monate), die auch bei den Zulassungsbehörden eingereicht wurden, werden ebenfalls im Dossier berücksichtigt. Das Update nach 30 Monaten vom 29. November ist die finale verfügbare Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Für die Bewertung unerwünschter Ereignisse werden neben dem final-konfirmatorischen Datenschnitt auch die Updates nach 18 und 30 Monaten berücksichtigt. Beide berücksichtigten Updates werden im Dossier zusätzlich herangezogen, um zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Vismodegib neben dem final-konfirmatorischen Datenschnitt auch den aktuellsten Datenschnitt zu berücksichtigen, der auch der EMA zu Bewertung zur Verfügung gestellt wurde.

Für die Studie MO25616 (STEVIE) werden im Dossier die Analysen nach Randomisierung von 150, 300 und 500 Patienten berücksichtigt (Tabelle 4-66). Für diese Studie war keine formale Interimsanalyse geplant und die im Dossier präsentierten Daten wurden den entsprechenden DSMB-Updates entnommen. Die Studie MO25616 (STEVIE) war zum Zeitpunkt des Termins zur Neueinreichung des Dossiers (15 Februar 2016) noch nicht beendet, und die Analyse nach 500 Patienten entspricht dem derzeit verfügbaren Daten- und Ergebnisstand.

Für Studie SHH4811g (US-EAP) werden die Ergebnisse der final-konfirmatorischen Analyse vom 23. April 2012 berücksichtigt (Tabelle 4-66).

Für Studie SHH3925g (Phase I) werden die Ergebnisse der final-konfirmatorischen Analyse vom 3. November 2009 berücksichtigt (Tabelle 4-66).

Für die nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) werden die jeweiligen Ergebnisse der Interimsdatenschnitte vom Januar 2016 und September 2015 berücksichtigt. Die vorgelegten Analysen entsprechen dem derzeitigen Daten- und Erkenntnisstand. Die Berücksichtigung der Studie Viscusi & Hanke erfolgt auf Basis der verfügbaren Publikation (33).

Tabelle 4-66: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus den im Dossier dargestellten interventionellen Studien (Grau unterlegt sind die gegenüber dem Dossier des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Vismodegib neuen Datenschnitte)

Studie							
SHH4476g (ERIVANCE)	Datenschnitte	Final-konfirmatorische Analyse	Update 6 Monate	Update 12 Monate	Update 18 Monate	Update 24 Monate	Update 30-Monate
	Datum	26. Nov. 2010	26. Mai 2011	28. Nov. 2011	29. Mai 2012	29. Nov. 2012	30. Mai 2013
	Berücksichtigt in Analyse	X	X	X	X	X	X
MO25616 (STEVIE)	Datenschnitte	150 Patienten	300 Patienten	500 Patienten			
	Datum	17. Mai 2012	19. Okt. 2012	6. Nov. 2013			
	Berücksichtigt in Analyse	X	X	X			
SHH4811g (US-EAP)	Datenschnitte	Final-konfirmatorische Analyse					
	Datum	23. April 2012					
	Berücksichtigt in Analyse	X					
SHH3925g (Phase I)	Datenschnitte	Final-konfirmatorische Analyse					
	Datum	03. Nov. 2009					
	Berücksichtigt in Analyse	X					
Quellen:							
SHH4476g (ERIVANCE): Studienreports zur final-konfirmatorischen Analyse (24); 6-Monats-Update (96); 12-Monats-Update (99); 18-Monats-Update (97); 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).							
MO25616 (STEVIE): Zwischenanalysen nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).							
SHH4811g (US-EAP): Studienreport (16).							
SHH3925g (Phase I): Studienreport (27).							

Für die in Modul 4 berücksichtigten einarmigen interventionellen Studien mit Vismodegib (SHH4476g, MO25616, SHH4811g und SHH3925g) werden die Ergebnisse für Mortalität und Morbidität für alle verfügbare Datenschnitte dargestellt. Im Fall unerwünschter Ereignisse werden für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Ergebnisse aus der final confirmatorischen Analyse sowie der Updates nach 18 und 30 Monaten berücksichtigt.

Die für Vismodegib resultierenden Studienergebnisse werden auf Basis eines Vergleichs durchgängig gegenüber Best Supportive Care (BSC) als vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) diskutiert. Da die Ergebnisse zu BSC nicht aus den berücksichtigten vier interventionellen Studien stammen, werden diese nachfolgend nicht tabellarisch dargestellt, sondern gegenüber den Studienergebnissen zu Vismodegib diskutiert. Die gewählte Vorgehensweise ist begründet, da die verfügbare Evidenz zu BSC keine sicheren Aussagen zum Gesamtüberleben, Morbidität und Sicherheit erlaubt.

#### **Anmerkung zu Studie SHH4437g (Extension Study)**

Wie bereits zuvor angemerkt, wird die Studie SHH4437g in die vergleichende Diskussion der im Dossier dargestellten interventionellen Studien nicht einbezogen, da es sich um eine Verlängerungsstudie (*Extension Study*) handelt. Ein Ziel dieser Studie war, Patienten aus abgeschlossenen Genentech (Roche)-gesponserten Krebsstudien eine weiterführende Therapie mit Vismodegib zu ermöglichen. Die Ergebnisse der Studie SHH4437g sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 in Tabelle 4-133 und in der Analyse der gepoolten Sicherheitspopulation (Tabelle 4-134ff) zusammenfassend dargestellt. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wird die Studie SHH4437g ebenfalls in Anhang 4-E methodisch charakterisiert sowie die Verzerrungspotentiale auf Studienebene und bezüglich der in Tabelle 4-133 berücksichtigten Endpunkte in Anhang 4-F dargestellt. In der folgenden Tabelle 4-67 Matrix der Endpunkte wird sie der Vollständigkeit halber aufgeführt, in der weiteren Ergebnisdarstellung zu den Endpunkten aus Gründen der Nichtbetrachtung jedoch nicht weiter berücksichtigt.

Darüber hinaus wird aus Gründen der Übersicht im vorliegenden Dossier den Formaten und der Ergebnisdarstellung in Modul 4 vom 31. Juli 2013 weitgehend gefolgt.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen interventionellen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen

<b>Interventionelle Studien</b>				
<b>Studie</b>	<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>	<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>
SHH4476g	ja	ja	ja	ja
MO25616	ja	ja	ja	ja
SHH4811g	nein	ja	nein	nein
SHH3925g	nein	ja	ja	ja

<b>Interventionelle Studien</b>				
<b>Studie</b>	<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>	<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>
SHH4437g <sup>d</sup>	nein	nein	nein	nein
<b>Studie</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Therapieabbruch aufgrund unerw. Ereignis</b>
SHH4476g	ja	ja	ja	ja
MO25616	ja	ja	ja	ja
SHH4811g	nein	ja	ja	ja
SHH3925g	nein	ja	ja	ja
SHH4437g <sup>d</sup>	nein	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE-Grad 3, 4 und 5</b>	<b>Häufige unerwünschte Ereignisse (≥10%)</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse<sup>a</sup></b>	<b>Unerwünschte Ereignisse von Interesse<sup>b</sup></b>
SHH4476g	ja	ja	ja	ja
MO25616	ja	ja	ja	ja
SHH4811g	ja	ja	ja <sup>c</sup>	ja
SHH3925g	ja	ja	nein	ja
SHH4437g <sup>d</sup>	ja	nein	nein	nein
<p>a: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind: Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse,  b: Unerwünschte Ereignisse von Interesse sind: Alopezie, Dysgeusie, Muskelspasmen, Diarrhoe, Nausea, Emesis, Obstipation, Neoplasien, Inappetenz, Fatigue und Tussis.  c: In der Studie SHH4811g sind Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert als: Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse; Plattenepithelkarzinom, Amenorrhoe  d: Zusätzlich zu den o. g. Endpunkten wurde der Endpunkt „Anzahl Todesfälle“ in Studie SHH4437g erhoben, der in Anhang 4-F aufgeführt ist.  DOR: Dauer des Ansprechens; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben.</p>				

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht-interventionellen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen

<b>Nicht-interventionelle Studien</b>					
<b>Studie</b>	<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	<b>Ansprechrate</b>	<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
ML29670	ja	ja	ja	ja	nein
ML28296	ja	ja	ja	ja	nein
Viscusi & Hanke	nein	ja	ja	nein	nein



Für die in Modul 4 berücksichtigten nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) werden alle verfügbaren Endpunkte für die derzeit verfügbaren Interimsanalysen vom Januar 2016 und September 2015 berücksichtigt. Für die Studie Viscusi & Hanke werden die publizierten Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-68).

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke nicht erhoben. In der Studie ML28296 (RegiSONIC) wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst, jedoch in der verfügbaren Interimsanalyse nicht ausgewertet.

Auf eine Auswertung und Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) wurde im vorliegenden Dossier verzichtet, da aufgrund der retrospektiven Datenerhebung keine einheitliche Datenerhebung für die einzelnen Patienten gewährleistet ist. Die verfügbaren Informationen in der Publikation Viscusi & Hanke erlauben ebenfalls keine aussagefähige Darstellung der unerwünschten Ereignisse. Weitere Einschränkungen für eine Berücksichtigung der Daten ergeben sich durch die Durchführung der Studien ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke in den USA und ML29670 (NIELS) in Deutschland.



**4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, beginnend mit der ersten Verabreichung von Studienmedikation. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde für Patienten, die am letzten Kontaktdatum am Leben waren, zensiert.  Ergänzend zur final-konfirmatorischen Analyse wurde die Gesamtmortalität ebenfalls zum Zeitpunkt der Analyse-Updates nach 6, 12, 18, 24 und 30 (finale Analyse) Monaten, dargestellt.  Die Auswertung erfolgte für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population.
MO25616 (STEVIE)	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war präspezifiziert als Todesfälle jeglicher Ursache, beginnend mit der ersten Verabreichung von Studienmedikation. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde für Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Auswertung am Leben waren, zensiert (zum letzten bekannten Datum). Patienten ohne post-Baseline Information wurden zum Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Vismodegib zensiert.  Die Darstellung des Endpunktes Gesamtmortalität erfolgt für die Interimsanalysen nach 150, 300 und 500 in die Studie eingeschlossene Patienten.  Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population.
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben.
SHH3925g (Phase I)	Endpunkt nicht erhoben.
<b>Nicht-interventionelle Studie</b>	
Studie	Operationalisierung
ML29670 (NIELS)	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, beginnend mit der ersten Verabreichung von Studienmedikation. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde für Patienten, die am letzten Kontaktdatum am Leben waren, zensiert. Patienten ohne post-Baseline Information wurden zum Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Vismodegib zensiert.
ML28296 (RegiSONIC)	Der Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival; OS) war präspezifiziert als die Zeit beginnend mit dem Einschluß in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten die zum Studienende am Leben waren werden zum Datum des Studienendes zensiert. Um die Auswirkung von Zensierung zu reduzieren wird versucht Angaben zum Tod von eingeschlossenen Patienten aus nationalen und regionalen Registern zu extrahieren, die <i>lost to follow up</i> waren vor Studienende.
Viscusi & Hanke	Endpunkt nicht erhoben/ nicht berichtet

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben					
SHH3925g (Phase I)	Endpunkt nicht erhoben					
ML29670 (NIELS)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML28296 (RegiSONIC)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
Viscusi & Hanke	Endpunkt nicht erhoben/nicht berichtet					
a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigten Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben für beide Studien als nicht zutreffend eingeordnet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in den Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) nicht erhoben (siehe Tabelle 4-70).

Die weiterhin für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigten Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) sind nicht-interventionelle Studien. Für Studie Viscusi & Hanke wurde der Endpunkt Gesamtüberleben nicht berichtet. Aufgrund des Studiendesigns werden alle drei Studien ebenfalls nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials eingestuft (siehe Tabelle 4-70 und Anhang 4-F).

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

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

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) für die *Efficacy-Evaluable*-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai. 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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)
Ereignisrate <sup>a</sup> (%)	13 (13,5)	6 (9,5)	7 (21,2)	18 (18,8)	8 (12,7)	10 (30,3)	21 (21,9)	8 (12,7)	13 (39,4)
zensiert (%)	83 (86,5)	57 (90,5)	26 (78,8)	78 (81,3)	55 (87,3)	23 (69,7)	75 (78,1)	55 (87,3)	20 (60,6)
Mediane Zeit Wochen [95%-KI] <sup>b</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai. 2012) <sup>c</sup>			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov. 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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)
	Ereignisrate <sup>a</sup> (%)	24 (25,0)	9 (14,3)	15 (45,5)	26 (27,1)	10 (15,9)	16 (48,5)	30 (31,3)	13 (20,6)
zensiert (%)	72 (75,0)	54 (85,7)	18 (54,5)	70 (72,9)	53 (84,1)	17 (51,1)	66 (68,8)	50 (79,4)	16 (48,5)
Mediane Zeit Monate [95%-KI] <sup>b</sup>	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	30,92 [18,13; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	33,4 [18,10; NE]	NE [41,20; NE]	NE [NE; NE]	33,4 [18,10; NE]
Quellen: SHH4476g (ERIVANCE): Studienreports zur final-konfirmatorischen Analyse (24); 6-Monats-Update (96); 12-Monats-Update (99); 18-Monats-Update (97); 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).									
a: Ereignis Tod jegliche Ursache.									
b: 2-seitiges 95%-KI.									
c: Angaben in Tagen; Umrechnung in Monate mit Faktor 30,4.									
d: Final-konfirmatorische Analyse: 4 bzw 6 Studienteilnehmer in der laBCC und smBCC-Population verstarben innerhalb des ersten Studienjahres. Alle weiteren Updates: 4 bzw 7 Studienteilnehmer in der laBCC und smBCC-Population verstarben innerhalb des ersten Studienjahres.									
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; NB: nicht berichtet.									

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie MO25616 (STEVIE) für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)			500 Patienten (Datenschnitt: 6. November 2013)		
	Gesamt- population (N=150)	laBCC (N=138)	smBCC (N=12)	Gesamt- population (N=300)	laBCC (N=278)	smBCC (N=22)	Gesamt- population (N=501)	laBCC (N=470)	smBCC (N=31)
Ereignisrate <sup>a</sup> (%) zensiert (%)	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)	29 (5,8) 472 (94,2)	26 (5,5) 444 (94,5)	3 (9,7) 28 (90,3)
Mediane Zeit Monate [95%-KI] <sup>b</sup>	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]

Quellen: MO25616 (STEVIE): Interimsanalysen nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).  
a: Ereignis Tod jeglicher Ursache.  
b: 2-seitiges 95%-KI.  
c: Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde nicht analysiert; da bis zum 500 Patienten-DSMB Output lediglich 29 Patienten verstorben waren.  
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; NB: nicht berichtet.

**Gesamtüberleben (OS) für laBCC – interventionelle Studien**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren 6 (9,5%) Patienten mit laBCC verstorben, der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-71). Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates, dem letzten verfügbaren Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren 13 (20,6%) Patienten mit laBCC verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht.

Für die Studie MO25616 (STEVIE) waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach 500 eingeschlossenen Patienten 26 (5,5%) Patienten in der laBCC-Population verstorben, der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-72).

**Gesamtüberleben (OS) für smBCC – interventionelle Studien**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren 7 (21,2%) Patienten mit smBCC verstorben, der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht (Tabelle 4-71). Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates, dem letzten verfügbaren Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren 17 (51,5%) Patienten mit smBCC verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 33,4 [18,10; NE] Monate.

Für die Studie MO25616 (STEVIE) waren zum Zeitpunkt der Analyse nach 500 randomisierten Patienten in der smBCC-Population 3 (9,7%) Patienten verstorben (Tabelle 4-72), der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht.

**BSC und Vergleich – interventionelle Studien**

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellten Ergebnisse einer aktualisierten Literaturrecherche zu Best Supportive Care und Spontanremission sowie einer ergänzend durchgeführten Befragung von Hautkrebszentren zur therapeutischen Wirkung von BSC und dem Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC reichen nicht aus, um den Effekt von BSC auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu bestimmen. Die in der Literatur gemachten Angaben zum Gesamtüberleben sind vielmehr eine Beschreibung der Erfahrungen zur allgemeinen Überlebenszeit bei Nichtbehandlung.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus nicht-interventionellen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ML28296 (RegiSONIC) (Datenschnitt Sept. 2015)	ML29670 (NIELS) (Datenschnitt Jan. 2016)	Viscusi & Hanke
	Interimsanalyse (N = 88)	Interimsanalyse (N = 44)	(N=24)
Patientenpopulation	laBCC	laBCC	laBCC
Ereignisrate (%)	7 (8,0%)	1 (2,3%)	NB
Mediane Zeit Monate [95%-KI]	NE	NE	NB
Quellen: RegiSONIC Ergebnis-PDF (32), NIELS Datenschnitt Januar 2016 (31) und Viscusi & Hanke (33). aBCC: laBCC+smBCC; laBCC: lokal fortgeschrittenes, nicht operables und nicht bestrahlbares Basalzellkarzinom; KI: Konfidenzintervall. NE: nicht erreicht; NB: nicht berichtet			

### Gesamtüberleben (OS) für aBCC/laBCC – nicht-interventionelle Studien

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 wurde in der nicht-interventionellen Studie ML29670 (NIELS) ein Todesfall berichtet. Dies entspricht 2,3% der 44 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit laBCC die eine Behandlung mit Vismodegib erhielten. Angaben zur medianen Überlebenszeit sind nicht verfügbar (Tabelle 4-73).

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom September 2015 wurde in der nicht-interventionellen Studie ML28296 (RegiSONIC) sieben Todesfälle berichtet. Dies entspricht 8,0% der 88 in die Studie eingeschlossene Patienten mit laBCC die eine Behandlung mit Vismodegib erhielten. Angaben zur medianen Überlebenszeit sind nicht verfügbar (Tabelle 4-73).

Viscusi & Hanke berichten, dass von den 24 in die Studie eingeschlossenen Patienten 4 Patienten die 12-wöchige Behandlungszeit aufgrund von Nebenwirkungen (2), erhöhtem PSA Wert und späterer Prostatakarzinom-Diagnose und sozialen Gründen nicht beendeten. Aus der Publikation geht nicht schlüssig hervor, ob die Diagnose des Prostatakarzinoms mit Bezug zur Studienmedikation war oder nicht. Weiterhin starben 6 Patienten während dem Follow-up-Zeitraum jedoch nicht während der Verabreichung von Vismodegib oder innerhalb von 6 Monaten des Follow-up-Zeitraums (Spanne 9–19 Monate) nach Beendigung der Behandlung. Die Publikation enthält keine expliziten Aussagen zur Gesamt mortalität im Studienzeitraum, die verfügbaren Angaben in der Publikation erlauben jedoch die Schlussfolgerung, dass während der Verabreichung von Vismodegib keine Todesfälle auftraten (Tabelle 4-73).

### **Bewertung der Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den Tragenden Gründen vom 6. Februar 2014 darauf verwiesen, dass keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best Supportive Care) getroffen werden kann. Als Ursache führt der G-BA an, dass für BSC keine Daten zur Quantifizierung des Behandlungseffektes von BSC vorliegen. Eine aktualisierte Literaturrecherche zur Wirkung von Best Supportive Care und eine ergänzend durchgeführte Befragung von Behandlungszentren erlaubt weiterhin keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber BSC.

Für die Patienten mit **laBCC** wurde in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) der Median des Gesamtüberlebens für keinen der verfügbaren Datenschnitte erreicht. Für die Patienten mit **smBCC** wurde in der Studie MO25616 (STEVIE) der Median des Gesamtüberlebens ebenfalls nicht erreicht. In Studie SHH4476g (ERIVANCE) betrug das mediane Gesamtüberleben für smBCC zum finalen 30-Monats-Update 33,4 [18,10; NE] Monate. Die verfügbaren Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC) und ML29670 (NIELS) bestätigen die zuvor berichteten Ergebnisse aus den klinischen Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE). Vergleichbar mit den interventionellen Studien wird für beide nicht-interventionelle Studien eine Gesamtmortalität bei Patienten mit laBCC von weniger als 10% berichtet.

Der Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde in den hier dargestellten klinischen und nicht-interventionellen Studien definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, beginnend mit der ersten Verabreichung von Studienmedikation. Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunktes steht im Einklang mit der Definition des Endpunktes in der Literatur (108) und in den Leitlinien der Zulassungsbehörden FDA und EMA (44) (109) für die Durchführung von klinischen Studien in der Onkologie, in denen das Gesamtüberleben (OS) definiert ist als „*time from randomization to death from any cause*“.

Da die Übertragbarkeit der berücksichtigten Studien auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1; Tabelle 4-64), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



#### 4.3.2.3.3.2 Objektive Ansprechrate (ORR) – 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 von Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Interventionelle Studien	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>Das objektive Ansprechen (objective response) ist definiert als ein vollständiges (Complete Response; CR) oder partielles (Partial Response, PR) Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen. Studienteilnehmer mit Ansprechen waren definiert als "Responder", Studienteilnehmer ohne Ansprechen, ohne Messwert zum Studienbeginn oder ohne Messwert nach Studienbeginn wurden als "Non-Responder" eingestuft.</p> <p>Der präspezifizierte primäre Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) war definiert als Anteil Studienteilnehmer mit Ansprechen (PR oder CR) unter Berücksichtigung der <i>Efficacy Evaluable</i>-Population und Auswertung des Tumoransprechens durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (independent review faculty; IRF). Ergänzend zur Auswertung durch das IRF (ORR/IRF) wird die Auswertung des Endpunktes durch den Prüfarzt (ORR/INV) für die <i>Efficacy Evaluable</i>-Population sowie die <i>All treated</i>-Population und die <i>Tissue confirmed</i>-Population zum final-konfirmatorischen Endpunkt dargestellt.</p> <p>ORR war ein zusammengesetzter Endpunkt (composite endpoint) unter Berücksichtigung von vier Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• externe Tumormaße</li> <li>• Ulzeration (bei Patienten die bei Studienbeginn eine Ulzeration aufwiesen)</li> <li>• RECIST v1.0 (bei Patienten mit radiographisch messbarer Erkrankung)</li> <li>• Auftreten von neuen Läsionen</li> </ul> <p>Ergänzend wurden histologische Tumorbiopsien zu Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen.</p> <p>Studienteilnehmer mit laBCC die mindestens eines der nachfolgend genannten Kriterien erfüllten wurden als Studienteilnehmer mit Krankheitsprogression (Progressive Disease; PD) eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20\%</math> Anstieg der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen, gemessen mittels RECIST für Studienteilnehmer mit radiographischer Messung (IRF Einordnung)</li> <li>• <math>\geq 20\%</math> Anstieg der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen, bestimmt durch Messung der äußeren Läsionsausdehnung (IRF Einordnung)</li> <li>• Neu aufgetretene und bleibende Ulzeration der Zielläsionen ohne Anzeichen von Heilung für mindestens 2 Wochen (IRF Einordnung)</li> <li>• Neu aufgetretene Läsionen bestimmt mittels radiographischer Messung für Studienteilnehmer mit radiographischer Messung (IRF Einordnung)</li> <li>• Neu aufgetretene Läsionen bestimmt mittels körperlicher Untersuchung oder radiographischer Messung durch den Prüfarzt.</li> <li>• Krankheitsprogression von Nicht-Zielläsionen bestimmt mittels radiographischer Messung (IRF Einordnung)</li> </ul>

- Krankheitsprogression von Nicht-Zielläsionen, bestimmt mittels RECIST durch den Prüfarzt

Studienteilnehmer mit laBCC wurden als “Responder“ eingestuft sofern keines der zuvor angeführten Kriterien zutraf und mindestens eines der nachfolgend angeführten Kriterien zutraf:

- $\geq 30\%$  Reduktion der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen zur Baseline, gemessen mittels RECIST für Studienteilnehmer mit radiographischer Messung (IRF Einordnung)
- $\geq 30\%$  Reduktion der Summe der größten Ausdehnung der Zielläsionen bestimmt durch Messung der äußeren Ausdehnung (IRF Einordnung)
- Vollständige Auflösung der Ulzeration von allen Zielläsionen (IRF Einordnung)

Studienteilnehmer für keines der Kriterien für eine Krankheitsprogression oder für ein Tumoransprechen zutraf wurden als Patienten mit stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) eingestuft.

Um die Belastbarkeit der ORR Schätzers durch das IRF zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt ORR dargestellt:

- ORR/IRF über alle verfügbaren Datenschnitte (final-konfirmatorische Analyse, Updates nach 6, 12, 18, 24 und 30-Monaten) für die *Efficacy-Evaluable*-Population.
- ORR/Prüfarzt über alle verfügbaren Datenschnitte (final-konfirmatorische Analyse, Updates nach 6, 12, 18, 24 und 30-Monaten) für die *Efficacy-Evaluable*-Population.
- Anzahl Studienteilnehmer mit vollständigem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR), stabiler Erkrankung (SD) und Krankheitsprogression (PD) über alle verfügbaren Datenschnitte für die *Efficacy-Evaluable*-Population.
- ORR/IRF und Anzahl Studienteilnehmer mit vollständigem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR), stabiler Erkrankung (SD) und Krankheitsprogression (PD) über alle verfügbaren Datenschnitte für die final-konfirmatorische Analyse der *All treated*-Population und der *Tissue confirmed*-Population.

MO25616  
(STEVIE)

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als Anzahl Patienten mit komplettem oder teilweisen Ansprechen, bestimmt mittels RECIST v1.1 bei Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline und unter Berücksichtigung von lokalen regulatorischen Anforderungen. Berichtet wird die jeweils beste Tumorantwort (best tumor response; BORR) unter Berücksichtigung von Patienten mit vollständigem (CR) oder partiellem (PR) Ansprechen. BORR ist definiert als Anzahl von Patienten mit Ansprechen geteilt durch die Anzahl behandelter Patienten in Patientengruppen für die BORR bestimmt wurde.

Die Bewertung der präspezifizierte primären Wirksamkeitsvariable ORR erfolgte durch den Prüfarzt (ORR/INV). Es erfolgte keine Bewertung durch ein IRF (independent review faculty).

Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population welche alle Patienten berücksichtigte, die in die Studie aufgenommen wurden.

Um die Belastbarkeit des ORR/IRF-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt ORR dargestellt:

ORR/INV über alle verfügbaren Datenschnitte (Interimsanalyse nach Einschluss

	von 150, 300 und 500 Patienten)
SHH4811g (US-EAP)	<p>Das objektive Ansprechen ist für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST 1.0.</p> <p>Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung wurden auf Krankheitsprogression untersucht, sofern dies klinisch angezeigt war.</p> <p>Für Patienten mit laBCC und smBCC wurde jede neue BCC-Läsion <math>&gt;5</math> mm als Krankheitsprogression gewertet, sofern sie vorab nachweislich noch nicht bestand oder nicht als BCC eingestuft wurde.</p>
SHH3925g (Phase I)	<p>Das objektive Ansprechen ist definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST 1.0.</p> <p>Um eine unabhängige Bestätigung des Ansprechens zu erhalten, wurde für eine ausgewählte Patientengruppe (29 Patienten) eine radiologische Bewertung durch ein IRF durchgeführt. Diese Patientengruppe umfasst alle Patienten mit BCC, die eine RECIST-messbare Erkrankung hatten und die auf Vismodegib angesprochen haben (CR oder PR nach RECIST 1.0). 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.</p> <p>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.</p> <p>Die beiden Analysen ORR/Prüfarzt und Dauer des Ansprechens (bewertet durch ein IRF und bewertet durch einen Prüfarzt) werden als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR/Prüfarzt: Die Operationalisierung ORR/Prüfarzt entspricht der Operationalisierung von ORR/IRF, die Beurteilung des Ansprechens erfolgt jedoch durch den Prüfarzt.</li> <li>- 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</li> </ul>
<b>Nicht-interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
ML29670 (NIELS)	Der Endpunkt objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil Patienten mit vollständigem (complete, CR) oder partiellem (partial, PR) Tumoransprechen, entsprechend der Bewertung durch den Prüfarzt und dargestellt als bestes Ansprechen im Verlauf der Studie (best overall response). Patienten ohne post-Baseline Information werden als Nicht-Responder in der finalen Analyse berücksichtigt.
ML28296 (RegiSONIC)	<p>Der präspezifizierte Endpunkte Ansprechrate (response rate; RR) ist definiert als Anteil Patienten mit vollständigem (complete; CR) oder partiellem (partial; PR) Tumoransprechen entsprechend der Bewertung durch den Prüfarzt und dargestellt als bestes Ansprechen im Verlauf der Studie (best overall response). Ein vollständiges Tumoransprechen ist definiert als: negative Histopathologie; vollständiges Verschwinden des Tumors und keine sichtbare Evidenz für ein Basalzellkarzinom. Ein Tumoransprechen (Response) ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: vollständiges oder partielles Ansprechen auf eine Behandlung</li> </ul>

	<p>mit Vismodegib die innerhalb von 90 Tagen vor Einschluss in die Studie oder zu jedem anderem Zeitpunkt im Verlauf der Studie. Patienten die diese Kriterien erfüllen werden als “Responder“ eingestuft.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 2: vollständiges oder partielles Ansprechen auf eine Behandlung mit Vismodegib oder jede andere Behandlung (continued, re-initiated, initiated) nach Einschluß in die Studie. Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen nach Einschluß in die Studie werden als Responder eingestuft.</li> <li>- Kohorte 3: Patienten mit aBCC oder multiplem nicht-fortgeschrittenem BCC ohne frühere Behandlung mit einem Hh-Inhibitor werden entsprechend Kohorte 1 definiert. Patienten mit einer früheren Behandlung mit Vismodegib in den Studien SHH4476g, SHH4437g, SHH4811g (EAP) werden entsprechend Kohorte 2 definiert</li> </ul>
Viscusi & Hanke	<p>Der Endpunkt ist definiert als Anzahl Patienten mit klinischem Ansprechen im Behandlungszeitraum von minimal drei Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vollständige klinische Antwort (complete clinical response; CCR) ist definiert als jedes Fehlen von klinischer Evidenz für einen Tumor</li> <li>- Partielle klinische Antwort (partial clinical response; PCR) ist definiert als jegliche Verkleinerung der Tumorgroße oder Tumormasse, berechnet als %-Veränderung der größten Tumorausdehnung)</li> <li>- Stabile Erkrankung ist definiert als das Fehlen einer wahrnehmbaren Veränderung der Tumorgroße oder Tumorcharakteristika wie Ulzeration, exophytic mass</li> <li>- Krankheitsprogression (Progressive Disease) ist definiert als jeglicher Anstieg der Größe und Masse eines Tumors während Behandlung mit Vismodegib</li> </ul>

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g	(ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616	(STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g	(US-EAP)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH3925g	(Phase I)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML29670	(NIELS)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML28296	(RegiSONIC)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
Viscusi & Hanke		nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	unklar	unklar	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>

a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag. b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) berücksichtigte Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Vismodegib als verabreichte Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt ORR selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet (Tabelle 4-75).

Die weiterhin für den Endpunkt ORR berücksichtigten Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke sind nicht-interventionelle Studien. Aufgrund des Studiendesigns werden alle drei Studien ebenfalls nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials eingestuft (siehe Tabelle 4-75 und Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Gemäß des TREND-Statements 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 (110). Das TREND-Statement wird für alle Endpunkte aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) aber auch für alle weiteren der Vollständigkeit halber dargestellten klinischen Studien (MO25616, SHH4811g, SHH3925g) angewandt, und die Vorgehensweise dementsprechend bei den Unterabschnitten für die jeweiligen Endpunkte nicht mehr gesondert diskutiert.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (primäre Analyse)

SHH4476g (ERIVANCE)									
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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 Patienten mit Ansprechen	37	27	10	37	27	10	41	30	11
CR	13	13	0	13	13	0	14	14	0
PR	24	14	10	24	14	10	27	16	11
SD	45	24	21	45	24	21	42	22	20
PD	9	8	1	9	8	1	9	8	1
Antwortrate % [95%-KI] <sup>a</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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 Patienten mit Ansprechen	41	30	11	41	30	11	Nicht verfügbar <sup>b</sup>		
CR	14	14	0	14	14	0	Nicht verfügbar <sup>b</sup>		
PR	27	16	11	27	16	11			
SD	42	22	20	42	22	20			
PD	9	8	1	9	8	1			
Antwortrate % [95%-KI] <sup>a</sup>	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]	Nicht verfügbar <sup>b</sup>		

Quellen: Studienreports und Analyseupdates SHH4476g (ERIVANCE): final-konfirmatorischen Analyse (24, 102); 6-Monats-Update (96); 12-Monats-Update (99); 18-Monats-Update (97), 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).

a: 2-seitiges 95%-KI.

b: zum 30-Monats-Update wurde keine IRF-Bewertung vorgenommen.

CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NB: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; ORR: objective response rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarztbewertung (ORR/INV) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (Sensitivitätsanalyse)

SHH4476g (ERIVANCE)									
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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 Patienten mit Ansprechen	53	38	15	54	38	16	54	38	16
CR	20	20	0	20	20	0	20	20	0
PR	33	18	15	34	18	16	34	18	16
SD	30	15	15	29	15	14	29	15	14
PD	8	6	2	8	6	2	8	6	2
Antwortrate % [95%-KI] <sup>a</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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 Patienten mit Ansprechen	54	38	16	54	38	16	54	38	16
CR	20	20	0	20	20	0	20	20	0
PR	34	18	16	34	18	16	34	18	16
SD	29	15	14	29	15	14	29	15	14
PD	8	6	2	8	6	2	8	6	2
Antwortrate % [95%-KI] <sup>a</sup>	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]

Quellen: Studienreports und Analyseupdates SHH4476g (ERIVANCE): final-konfirmatorischen Analyse (24, 102); 6-Monats-Update (96); 12-Monats-Update (99); 18-Monats-Update (97), 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).

a: 2-seitiges 95%-KI.

CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NB: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; ORR: objective response rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.

**Objektive Ansprechrate (ORR) für laBCC (ORR/IRF und ORR/INV)**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) wurde in der primären IRF-Analyse (ORR/IRF) für 27 (42,8%) Patienten und in der Sensitivitätsanalyse mit Bewertung durch den Prüfarzt (ORR/INV) für 38 (60,3%) Patienten mit laBCC ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77). In der ORR/IRF-Bewertung resultierte für 13 (20,6%) Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) und für 14 (22,2%) Patienten ein partielles Ansprechen (PR).

Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates wurde keine IRF-Bewertung durchgeführt. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates für 38 (60,3%) Studienteilnehmer mit laBCC ein Ansprechen festgestellt (Tabelle 4-77), wovon 20 (31,7%) Studienteilnehmer ein vollständiges Ansprechen (CR) und 18 (28,6%) ein partielles Ansprechen (PR) zeigten.

**Objektive Ansprechrate (ORR) für smBCC (ORR/IRF und ORR/INV)**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) wurde in der primären IRF-Analyse (ORR/IPF) für 10 (33,3%) Patienten und in der Sensitivitätsanalyse mit Bewertung durch den Prüfarzt (ORR/INV) für 15 (45,5%) Patienten mit smBCC ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77). In der ORR/IRF-Bewertung resultierte für keinen Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) und für 15 (45,5%) Patienten ein partielles Ansprechen (PR).

Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates wurde keine IRF-Bewertung durchgeführt. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates für 16 (48,5%) Patienten mit smBCC ein Ansprechen festgestellt (Tabelle 4-77), kein Patient zeigte ein vollständiges Ansprechen (CR), alle 16 (48,5%) Patienten mit Ansprechen zeigten ein partielles Ansprechen (PR).

**Objektive Ansprechrate für BSC und Vergleich**

Die in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellten Ergebnisse einer aktualisierten Literaturrecherche und einer ergänzenden Befragung von Hautkrebszentren erlauben keine gesicherten Angaben zur Wirksamkeit von Best Supportive Care (BSC) und dem Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC. Da keine Angaben zur Wirksamkeit von BSC auf ORR vorliegen und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, muss im Hinblick auf ein Ansprechen (CR, PR) für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden.

Im Vergleich ist die Differenz der IRF-bewerteten ORR von Vismodegib versus BSC bei Patienten mit laBCC und smBCC als Behandlungseffekt zu betrachten. Hieraus resultiert eine Verbesserung der IRF-bewerteten ORR in Studie SHH4476g (ERIVANCE) durch eine Behandlung mit Vismodegib um 42,8% für Patienten mit laBCC und 30,3% für Patienten mit smBCC. Diese Einordnung des Behandlungseffektes wird durch die ergänzend dargestellt Bewertung durch den Prüfarzt (ORR/INV) für alle Datenschnitte und Updates bestätigt.



Um den Aspekt der Wirksamkeit von BSC weiter zu untersuchen und eine Einordnung des Effektes bezüglich einer statistischen Signifikanz zu ermöglichen, wurden weitere Analysen auf Basis des final-konfirmatorischen Datenschnitts der Studie SHH4476g (ERIVANCE) durchgeführt (111). Unter der Annahme gleicher Gruppengrößen für den Verum- wie für den BSC-Behandlungsarm wurde mittels Score-Test nach Farrington-Manning berechnet, wie die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls für das relative Risiko aussähe, wenn die Ansprechrate =0 wäre und wie hoch die Ansprechrate hätte sein müssen, um noch einen signifikanten Unterschied zu erzielen (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) – ergänzende Analyse für Annahmen der Wirksamkeit eines hypothetischen BSC-Arms für die *Efficacy-Evaluable*-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)	Annahmen BSC	Untere Grenze des 95%-KI für das relative Risiko
	Vismodegib n/N (%)	BSC n/N (%)	
laBCC	27/63 (42,9)	0/63 (0,0)	7,42
	27/63 (42,9)	16/63 (25,0)	1,03
smBCC	10/33 (30,3)	0/33 (0,0)	2,84
	10/33 (30,3)	3/33 (10,0)	1,11

Quelle: ROCHE eigene Berechnungen (111) (NCSS, PASS and GESS, NCSS; Kaysville, Utah, USA; siehe URL: <http://www.ncss.com/support/faq/>)

Unter der Annahme einer Ansprechrate von 0 ergäbe sich in beiden Fällen ein signifikanter Vorteil für Vismodegib mit einem relativen Risiko deutlich über 1. In laBCC müsste die Responderate unter BSC in der Studie oberhalb von 25% liegen, in smBCC oberhalb von 10% damit in einer RCT kein signifikanter Vorteil für Vismodegib mehr festzustellen ist. Aus der Literaturrecherche und den oben genannten Befragungen ergaben sich aber keine Hinweise auf Spontanremissionen. Insgesamt erscheint es daher sehr unwahrscheinlich, dass in einer RCT eine Antwortrate von über 25% in laBCC bzw. über 10% in smBCC beobachtet worden wäre.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) für Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (ORR/IRF) für die *All treated*-Population und *Tissue confirmed*-Population (Sensitivitätsanalyse)

	SHH4476g (ERIVANCE)					
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)					
	<i>All treated</i> -Population			<i>Tissue confirmed</i> -Population		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Gesamtpopulation (n=103)	laBCC (n=70)	smBCC (n=33)
Anzahl Pat. mit Response	41	31	10	41	31	10
CR	14	14	0	14	14	0
PR	27	17	10	27	17	10
SD	49	28	21	48	27	21
PD	9	8	1	9	8	1
Responderate %	39,4	43,7	30,3	39,8	44,3	30,3
95%-KI <sup>a</sup>	[30,0;49,1]	[31,9;56,0]	[15,6;48,2]	[30,3; 49,4]	[32,4; 56,7]	[15,6; 48,2]

Quellen: Studienreport final-konfirmatorische Analyse (24).  
a: 2-seitiges 95%-KI.  
CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NB: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; ORR: objective response rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.

Ergänzend zu den in den Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 dargestellten Ergebnisse für die *Efficacy-Evaluable*-Population in Studie SHH4476g wurde für die final-konfirmatorische Analyse (26. November 2010) die objektive Ansprechrates durch den IRF (ORR/IRF) für die *All treated*-Population und die *Tissue confirmed*-Population bestimmt (Tabelle 4-79).

Für beide Patientenpopulationen ergaben sich für Studienteilnehmer mit laBCC und smBCC vergleichbare Effekte, die Ergebnisse aus der Analyse des primären Endpunktes für die *Efficacy-Evaluable*-Population resultierenden Ergebnisse werden bestätigt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (ORR/INV) für die ITT-Population mit messbarer Erkrankung zur Baseline

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten Datenschnitt: 17. Mai 2012			300 Patienten Datenschnitt: 19. Okt. 2012			500 Patienten Datenschnitt: 6. Nov. 2013		
	Gesamt- population (n=130)	laBCC (n=119)	smBCC (n=11)	Gesamt- population (n=276)	laBCC (n=255)	smBCC (n=21)	Gesamt- population (n=464)	laBCC (n=437)	smBCC (n=27)
Anzahl Pat. mit Response	93	91	2	144	140	4	299	289	10
CR	24	24	0	44	44	0	150	148	2
PR	69	67	2	100	96	4	149	141	8
SD	27	21	6	98	88	10	123	113	10
PD	4	2	2	7	5	2	14	11	3
Responderate % <sup>a</sup> [KI] <sup>b</sup>	71,5	76,5	18,2	52,2	54,9	19,0	64,4 [60,0; 68,8]	66,1 [61,7; 70,6]	37,0 [20,2; 57,0]

Quellen: Zwischenanalysen MO25616 (STEVIE): nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).

a: Die Daten wurden für das DSMB-Update ausschließlich auf dem dargestellten Detaillierungsgrad analysiert. Das 95%-Konfidenzintervall wurde nicht ausgewertet.

b: 2-seitiges 95%-KI.

CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NB: nicht berichtet; NE: nicht erreicht; ORR: objective response rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.

### Objektive Ansprechrate (ORR) für laBCC (ORR/INV)

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Studienteilnehmern mit laBCC in Studie MO25616 wurde in der Bewertung durch den Prüfarzt (ORR/INV) für 289 (66,1%) Studienteilnehmer ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt (Tabelle 4-80). Hiervon zeigten 148 Studienteilnehmer ein vollständiges Ansprechen (CR) und 141 Studienteilnehmer ein partielles Ansprechen (PR).

### Objektive Ansprechrate (ORR für smBCC (ORR/INV)

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Studienteilnehmer mit smBCC in Studie MO25616 wurde in der Bewertung durch den Prüfarzt (ORR/INV) für 10 (37,0%) Studienteilnehmer ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt (Tabelle 4-80). Hiervon zeigten 2 Studienteilnehmer ein vollständiges Ansprechen (CR) und 8 smBCC-Patienten ein partielles Ansprechen (PR).

### Objektive Ansprechrate für BSC und Vergleich

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) gelten die zuvor getroffenen Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC und dem Auftreten von Spontanremissionen in analoger Weise. Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf ORR identifiziert wurden und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, muss im Hinblick auf ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen

für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden. Hieraus resultiert in Studie MO25616 für die Interimsanalyse nach Einschluss von 500 Patienten eine Verbesserung der Prüfarzt bewerteten ORR durch eine Behandlung mit Vismodegib um 66,1% für Patienten mit laBCC und 37,0% für Patienten mit smBCC.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) für Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3915g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (ORR/INV) für die *Efficacy-Evaluable*-Population und die Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP) (Datenschnitt 23. April 2012)			SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt 03. Nov. 2009)		
	Efficacy-Evaluable-Population			Sicherheitspopulation		
	Gesamtpopulation (n=95)	laBCC (n=56)	smBCC (n=39)	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
Anzahl Pat. mit Response	38	26	12	6	0	6
CR	8	6	2	0	0	0
PR	30	20	10	6	0	6
SD	48	28	20	3	2	1
PD	3	0	3	1	0	1
Responderate	39,6 <sup>b</sup>	46,4	30,8	60,0	0	75,0
95%-KI <sup>b</sup> in%	[29,7; 50,1]	[33,0; 60,3]	[17,0; 47,6]	[26,2; 87,8]		[34,9; 96,8]

Quellen: (26), (29).

a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.

b: 2-seitiges 95%-KI.

BCC: Basalzellkarzinom; CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease.

### Objektive Ansprechrate (ORR) für laBCC (ORR/INV)

Für die Studien SHH4811g und SH 3925g betrug die durch den Prüfarzt-bestimmte objektive Ansprechrate für Studienteilnehmer mit laBCC 46,4% und 0% (Tabelle 4-81). Da in Studie SHH3925g nur zwei Patienten mit laBCC eingeschlossen waren, erlaubt das Ergebnis keine gesicherte Aussage. Die Ansprechrate in Studie SHH4811g war vergleichbar mit den zuvor dargestellten Ergebnissen für die Studien SHH4476g und MO25616.

### Objektive Ansprechrate (ORR) für smBCC (ORR/INV)

Für die Studien SHH4811g und SH 3925g betrug die durch den Prüfarzt-bestimmte objektive Ansprechrate für Studienteilnehmer mit smBCC 30,8% und 75,0% (Tabelle 4-81). Da in Studie SHH3925g nur acht Patienten mit smBCC eingeschlossen waren, erlaubt das Ergebnis keine gesicherte Aussage. Die Ansprechrate in Studie SHH4811g war vergleichbar mit den zuvor dargestellten Ergebnissen für die Studie SHH4476g.

### Objektive Ansprechrate für BSC und Vergleich

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) gelten die zuvor getroffenen Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC und dem Auftreten von Spontanremissionen in analoger Weise. Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf ORR identifiziert wurde und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, muss im Hinblick auf ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden. Hieraus resultiert in Studie SHH4811g (US-EAP) eine Verbesserung der Prüfarzt bewerteten ORR durch eine Behandlung mit Vismodegib um 46,4% für Patienten mit laBCC und 30,8% für Patienten mit smBCC. Aufgrund der geringen Patientenzahl in Studie SHH3925g (Phase I) erfolgt keine Bewertung der Zusatznutzens gegenüber BSC

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Analyse zur Bewertung der Tumorantwort in Studie SHH4476g (ERIVANCE)

	SHH4476g (ERIVANCE)	SHH4476g (ERIVANCE)
	Final-konfirmatorische Analyse – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>	30-Monats-Update – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>radiographischer Tumorbewertung</b>	1	1
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>klinischer Tumorbewertung</b>	37	37
Quelle: Post hoc-Responder Analyse (14). a: <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population; b: Anzahl Patienten mit dokumentiertem Tumoransprechen; c: alle Visiten wurden berücksichtigt.		

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in den Tragenden Gründen von 6. Februar 2014 bei Neueinreichung des Dossiers eine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes “Objektive Ansprechrate“ angefordert. Ergänzend hat der G-BA ausgeführt, dass ein Ansprechen auf Basis eines radiographischen Verfahrens nicht als ein patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wird. Auf beide vom G-BA aufgeworfene Fragen zur Patientenrelevanz des Endpunktes objektive Ansprechrate geht ROCHE in Modul 4 ein. Während Abschnitt 4.3.2.3.3.2 eine eingehende und detaillierte Begründung und Operationalisierung des Endpunktes ORR enthält, ordnet Tabelle 4-82 die Bedeutung radiographischer Verfahren bei der Beurteilung der objektiven Ansprechrate als ergänzende und unterstützende Evidenz ein.

In einer post hoc durchgeführten Analyse der 38 Prüfarzt-bestätigten Patienten mit dokumentiertem Tumoransprechen aus der Studie SHH4476g (final-konfirmatorischer Datenschnitt, 30-Monats-Update) wurde das Tumoransprechen nur von einem einzigen Patienten auf bildgebende Verfahren zurückgeführt (Tabelle 4-82). Für diesen Patient wurde ein Tumoransprechen auf Basis bildgebender Verfahren aber nicht unter Berücksichtigung der weiteren Kriterien Ulzeration und äußere Tumormaße berichtet. Für alle weiteren

37 Patienten mit Tumoransprechen resultierte das Tumoransprechen aus der Berücksichtigung der Kriterien Ulzeration und der äußeren Tumormaße ohne dass die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren herangezogen werden mussten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt Tumoransprechen aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ML28296 (RegiSONIC) (Datenschnitt Sept. 2015)	ML29670 (NIELS) (Datenschnitt Jan. 2016)	Viscusi & Hanke
	Interimsanalyse (N = 88)	Interimsanalyse (N = 44)	(N = 31) <sup>b</sup>
Anzahl Patienten/Tumore mit Ansprechen	64 (72,7%) <sup>a,c</sup>	30 (68,2%) <sup>a</sup>	30 (96,8%)
CR	42 (47,7%) <sup>c</sup>	11 (25,0%)	17 (54,8%)
PR	22 (25,0%) <sup>c</sup>	19 (43,2%)	13 (41,9%)
SD	9 (10,2%) <sup>c</sup>	7 (15,9%)	1 (3,2%)
PD	0 (0,0%) <sup>c</sup>	1 (2,3%)	0 (0,0%)
fehlend	0 (0,0%) <sup>c</sup>	6 (13,6%)	0 (0,0%)
Rezidiv	1 (1,1%) <sup>c</sup>	n.a.	n.a.

Quellen: RegiSONIC Ergebnis-PDF (32), NIELS Datenschnitt Januar 2016 (31) und Viscusi & Hanke (33).  
a: Best overall response im Verlauf der Studie.  
b: Basis: 24 Patienten mit 31 Tumoren.  
c: Eigene Berechnung der prozentualen Ansprechraten unter Berücksichtigung von (32)  
NA: nicht verfügbar

### Ansprechraten für laBCC – nicht-interventionelle Studien

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom September 2015 für Studie ML28296 (RegiSONIC) war für 74 der insgesamt 88 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit laBCC ein auswertbares Ergebnis zum Tumoransprechen verfügbar. Insgesamt wurde ein Tumoransprechen bei 64 in die Studie eingeschlossenen Patienten berichtet, dies entspricht 72,7% von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten (Tabelle 4-83). Von diesen Patienten wurde ein vollständiges Ansprechen (CR) für 42 Patienten (47,7%) und ein partielles Ansprechen (PR) für 22 Patienten (25,0%) berichtet. Für alle für Studie ML28296 berichteten Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen gilt, dass die jeweilige best overall response im Verlauf der Studie dokumentiert wurde.

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 für Studie ML29670 (NIELS) war für 38 der insgesamt 44 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit laBCC ein auswertbares Ergebnis zum Tumoransprechen verfügbar (Tabelle 4-83). Insgesamt wurde ein Tumoransprechen bei 30 eingeschlossenen Patienten berichtet, dies entspricht 68,2% von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten. Von diesen Patienten wurde ein vollständiges Ansprechen (CR) für 11 Patienten (25,0%) und ein partielles Ansprechen (PR) für 19 Patienten (43,2%) berichtet. Für alle für Studie ML29670 berichteten Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen gilt, dass die jeweilige best overall response im Verlauf der Studie dokumentiert wurde.

Viscusi & Hanke berichten für 30 von 31 lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen (diagnostiziert bei 24 Patienten) ein Ansprechen (vollständig oder partiell) bei Behandlung mit Vismodegib (Tabelle 4-83). Für Patienten mit partiellen Ansprechen betrug die mittlere Reduktion der Tumorgröße 51% (Spanne 11-80%). Für keinen der berücksichtigten 31 Tumore wurde bei Behandlungen mit Vismodegib im Studienzeitraum von mindestens drei Monaten eine Krankheitsprogression festgestellt, eine stabile Erkrankung resultierte für eine Läsion.

### **Bewertung der Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in den Tragenden Gründen von 6. Februar 2014 dargelegt, dass für eine erneute Befassung eine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes "Objektive Ansprechrates" vorzulegen ist. Weiterhin hat der G-BA ausgeführt, dass ein radiographisches Verfahren nicht als ein patientenrelevanter Endpunkte einzustufen ist. Auf beide vom G-BA aufgeworfene Fragen geht ROCHE in Modul 4 ein. Während Abschnitt 4.2.5.2 eine eingehende und detaillierte Begründung und Operationalisierung des Endpunktes ORR enthält, relativiert Tabelle 4-82 die vermutete Bedeutung radiographischer Verfahren bei der Beurteilung der objektiven Ansprechrates. Selbst bei Nichtberücksichtigung der Ergebnisse radiographischer Verfahren in Studie SHH4476g verbleiben 37 der 38 Responder mit Bestätigung der Tumorantwort mindestens vier Wochen nach initialer Tumorantwort.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR), dass bis zu 2/3 der Patienten mit aBCC von einer Behandlung mit Vismodegib profitieren und ein Tumoransprechen erleben. In den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) wurden IRF-bewertete und Prüfarzt-bewertete Ansprechrates für das laBCC von 42,9-47,6% und 60,3-66,1% berichtet. Die Ansprechrates bei smBCC-Patienten lagen mit 30,3-48,5% etwas niedriger. In der Studie SHH4811g (US-EAP) konnte ein Ansprechen durch den Prüfarzt von 46,4% für die laBCC-Patienten und 30,8% für die smBCC-Patienten bewertet werden. Die Studie SHH3925g (Phase I) wird aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht berücksichtigt. Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf ORR identifiziert wurde und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, muss im Hinblick auf ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) für beide Patientengruppen eine Ansprechrates von 0% angenommen werden.

Die in beiden Studien beobachteten Differenzen zwischen der IRF- und der Prüfarzt-Bewertung des Tumors sind aus einer Vielzahl von onkologischen Studien bekannt. Begründet wird der beobachtete Effekt durch die intensive Betreuung des Patienten durch den Prüfarzt, der den Patienten in regelmäßigen Abständen visitiert und die äußerlich sichtbaren Läsionen in dreidimensionaler Ausprägung beurteilt und behandelt. Dem IRF hingegen stehen lediglich die Befunde der bei den Patienten durchgeführten Diagnostik zur Verfügung (radiographische Diagnostik, histologische Befunde und die Digitalphotographie) worauf die verblindete Tumorbewertung erfolgt. In der Studie SHH4811g (US-EAP) konnte ein Ansprechen durch den Prüfarzt von 46,4% für die laBCC-Patienten und 30,8% für die

smBCC-Patienten bewertet werden. Die Studie SHH3925g (Phase I) wird aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht berücksichtigt.

Ein Ansprechen des Tumors, definiert als Verkleinerung des äußerlich sichtbaren Tumors und Verschwinden von möglicherweise vorhandener Ulzeration, ist für den Patienten ein unmittelbar sichtbares Ereignis, das sich auch positiv auf die Lebensqualität auswirkt. Diese Einordnung wird durch eine Vielzahl von Publikationen für andere solide Tumore beschrieben, daher ist eine Steigerung der Gesamtansprechrates als unmittelbar patientenrelevant einzustufen (17-20).

Das durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRF) unter Anwendung der RECIST v1.0-Kriterien festgestellte Tumoransprechen ist als vollständiges (CR) oder teilweises (PR) Ansprechen des Tumors operationalisiert. Hierfür ist es erforderlich, dass ein erstmalig dokumentiertes Tumoransprechen in einem Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt wird. In Abschnitt 4.2.5.2 wird ausführlich dargestellt, dass der primäre Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) aus einer klinischen und einer radiographischen Tumorbewertung zusammensetzt. Durch ergänzende Analysen der Daten aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigt sich, dass bei laBCC die klinische Tumorbewertung (äußere Tumormasse, Ulzeration) ein maßgeblicher Treiber des zusammengesetzten Endpunktes ORR ist und die radiographischen Verfahren eine ergänzende und unterstützende Bedeutung zukommt. Von insgesamt 38 Patienten mit Tumoransprechen in Studie SHH4476g (ERIVANCE) (Tabelle 4-82) erfolgte die Einordnung als Responder nur für einen Patienten auf Basis einer positiven radiographischen Tumorbewertung (Tabelle 4-75). Für diesen einen Patienten gilt, dass für die ORR Komponenten Ulzeration und äußere Tumormasse kein Ansprechen unter Berücksichtigung der in der Operationalisierung (Tabelle 4-74) genannten Kriterien berichtet wurde. Da bei 37 von 38 Patienten mit IRF bestimmten Ansprechen eine Einordnung der Patienten als Responder bereits auf Basis der äußeren Tumormasse und Ulzeration erfolgte, sind die Ergebnisse patientenrelevant.

Da die Übertragbarkeit der berücksichtigten Studien auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1, Tabelle 4-64), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Objektive Ansprechrates auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3 Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Interventionelle Studien	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR) war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und wurde analysiert für Studienteilnehmer welche die Anforderungen an ein objektive Ansprechen (CR, PR) erfüllten.



	<p>DOR war definiert als die Zeit zwischen einer initialen Einstufung als vollständiges (Complete Response; CR) oder partielles (Partial Response; PR) Ansprechen bis zum frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod bis 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation. Studienteilnehmer mit CR oder PR ohne Krankheitsprogression oder Tod bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation wurden zum Termin des letzten Tumor-Assessments zensiert.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (independent review faculty; IRF) und den Prüfarzt bestimmt. Die Analyse erfolgte für die <i>Efficacy Evaluable</i>-Population.</p>
MO25616 (STEVE)	<p>Der Endpunkt Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR) ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem frühesten qualifizierenden Ansprechen und dem frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod. Dauer des Ansprechens wurde analysiert für Studienteilnehmer welche die Anforderungen an ein objektives Ansprechen (CR, PR) erfüllten. Studienteilnehmer mit CR oder PR ohne Krankheitsprogression oder Tod bis Studienende wurden zum Termin des letzten Tumor-Assessments zensiert.</p> <p>Die Bewertung des präspezifizierten Endpunktes DOR erfolgte durch den Prüfarzt (DOR/INV). Es erfolgte keine Bewertung durch ein IRF (independent review faculty). Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population welche alle Patienten berücksichtigte, die in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Die Bewertung der präspezifizierten primären Wirksamkeitsvariable ORR erfolgte durch den Prüfarzt (ORR/INV). Es erfolgte keine Bewertung durch ein IRF (independent review faculty).</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population welche alle Patienten berücksichtigte, die in die Studie aufgenommen wurden.</p>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben.
SHH3925g (Phase I)	<p>Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR) wurde analysiert für Studienteilnehmer welche die Anforderungen an ein objektives Ansprechen (CR, PR) erfüllten.</p> <p>DOR war definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines kompletten oder partiellen Ansprechens bis frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation. Studienteilnehmer mit CR oder PR ohne Krankheitsprogression oder Tod bis Studienende wurden zum Termin des letzten Tumor-Assessments zensiert.</p>
<b>Nicht-interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
ML29670 (NIELS)	<p>Der primäre Endpunkt Dauer des Ansprechens (duration of response; DOR) ist definiert als das Zeitintervall zwischen einem ersten festgestellten Ansprechen (CR; PR) und einer festgestellten Krankheitsprogression (Progressive Disease; PD) oder Tod jeglicher Ursache. Patienten die zum dargestellten Datenschnitt ohne Krankheitsprogression am Leben waren, werden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung oder zum letzten Follow-up-Visit für Krankheitsprogression zensiert. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird nur für Patienten mit Tumoransprechen bestimmt und erfolgt auf Basis einer Bewertung durch den Prüfarzt.</p>
ML28296 (RegiSONIC)	<p>Der präspezifizierte Endpunkt Dauer des Ansprechens ist definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: Zeit vom initial dokumentiertem vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum früheren des letzten dokumentierten Assessment-Datums vor Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>- Kohorte 2: Für Patienten mit Fortsetzung einer Behandlung mit Vismodegib oder sonstiger Therapie nach Beendigung der Studienteilnahmen</li> </ul>

	<p>SHH4476g, SHH4437g oder SHH4811g gelten die Kriterien für Kohorte 1. Für Patienten die eine frühere Behandlung mit Vismodegib oder sonstigen Therapien vor Studieneinschluß beendeten und diese nach Einschluß wieder aufnahmen ist die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit von Ansprechen nach Einschluß in die Studie bis Krankheitsprogression oder Tod.</p> <p>- Kohorte 3: Für Patienten mit aBCC oder multiplem nicht-fortgeschrittenem BCC ohne Hh-Inhibitor Vorbehandlung wird die Dauer des Ansprechens entsprechend Kohorte 1 bestimmt. Für Patienten mit einer Vismodegib Vorbehandlung in den Studien SHH4476g, SHH4437g, oder SHH4811g (EAP) wird die Dauer des Ansprechens entsprechend Kohorte 2 bestimmt.</p>
Viscusi & Hanke	<p>Die Dauer des Ansprechens wurde bestimmt als krankheitsfreies Überleben (clinical disease free survival; DFS) definiert als der Zeitraum zwischen Beendigung der Therapie mit Vismodegib und dem letzten verfügbaren Follow-up-Visit, Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod. In der Analyse berücksichtigt werden nur Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response; CR).</p> <p>Der Endpunkt DFS entspricht nicht der Dauer des Ansprechens (DOR) wie zuvor für die klinischen Studien und ML29670 definiert da nur der Zeitraum bis Krankheitsprogression nach Beendigung der Behandlung mit Vismodegib berücksichtigt wird.</p>

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben					
SHH3925g (Phase I)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML29670 (NIELS)	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
ML28296 (RegiSONIC)	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
Viscusi & Hanke <sup>c</sup>	nicht zutreffend <sup>a</sup>	nein	unklar	unklar	ja	nicht zutreffend <sup>a</sup>
a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt; c: Krankheitsfreies Überleben (DFS)						

Die für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) berücksichtigten Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), und SHH3925g (Phase I) sind keine kontrollierten Interventionsstudien, sondern einarmige, multizentrische Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation (

Tabelle 4-85). Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt DOR selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet.

Die weiterhin für den Endpunkt DOR berücksichtigten Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke sind nicht-interventionelle Studien. Aufgrund des Studiendesigns werden alle drei Studien ebenfalls nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials eingestuft (siehe

Tabelle 4-85 und Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (DOR/IRF) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (primäre Analyse)

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)		
	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)
Ereignisrate <sup>a</sup> (%)	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)
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)
Mediane Zeit <sup>b</sup> Monate [95%-KI] <sup>c</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. November 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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)
Ereignisrate <sup>a</sup> (%)	23 (56,1)	15 (50,0)	8 (72,7)	24 (58,5)	16 (53,3)	8 (72,7)	Nicht verfügbar		
zensiert (%)	18 (43,9)	15 (50,0)	3 (27,3)	17 (41,5)	14 (46,7)	3 (27,3)			
Mediane Zeit <sup>b</sup> Monate [95%-KI] <sup>c</sup>	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]	Nicht verfügbar		

Quellen: Studienreports und Updates der final-konfirmatorischen Analyse (24, 102), nach 6 Monaten (96), 12 Monaten (99, 112), 18 Monaten (97), 24 Monaten (98) und 30 Monaten (15).

a: Patienten mit Ereignis (Tod oder Progression).

b: Monate.

c: 2-seitiges 95%-KI.

DOR: duration of response; IRF: Independent Review Facility; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (Sensitivitätsanalyse)

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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)
Ereignisrate <sup>b</sup> (%)	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)
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)
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai. 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov. 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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)
	Ereignisrate <sup>b</sup> (%)	24 (44,4)	14 (36,8)	10 (62,5)	28 (51,9)	16 (42,1)	12 (75,0)	29 (53,7)	17 (44,7)
zensiert (%)	30 (55,6)	24 (63,2)	6 (37,5)	26 (48,1)	22 (57,9)	4 (25,0)	25 (46,3)	21 (55,3)	4 (25,0)
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	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]	16,1 [9,49; 26,15]	26,2 [9,03; 37,55]	14,8 [5,55; 17,02]

Quellen: Studienreports und Updates der final-konfirmatorischen Analyse (24, 102), nach 6 Monaten (96), 12 Monaten (99, 112), 18 Monaten (97), 24 Monaten (98) und 30 Monaten (15).

a: Patienten mit Ereignis (Tod oder Progression).  
b: Monate.  
c: 2-seitiges 95%-KI.  
DOR: duration of response; INV: investigator; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.

**Dauer des Ansprechens (DOR) für laBCC (DOR/IRF und DOR/INV)**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) resultierte für die IRF-Bewertung (DOR/IRF) eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten für Patienten mit laBCC (Tabelle 4-86). Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Updates betrug die mediane Dauer des Ansprechens 9,5 Monate für Studienteilnehmer mit laBCC. Für den finalen Update nach 30 Monaten erfolgte keine IRF-Bewertung.

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) resultierte für die Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten für Studienteilnehmer mit laBCC (Tabelle 4-87). Zum Zeitpunkt des 24-Monats- und 30-Monats-Update betrug die mediane Dauer des Ansprechens jeweils 26,2 Monate für Studienteilnehmer mit laBCC.

**Dauer des Ansprechens für smBCC (DOR/IRF und DOR/INV)**

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) resultierte für die IRF-Bewertung (DOR/IRF) eine mediane Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten für Studienteilnehmer mit smBCC (Tabelle 4-86). Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Updates betrug die mediane Dauer des Ansprechens 7,6 Monate für Studienteilnehmer mit smBCC. Für den finalen Update nach 30 Monaten erfolgte keine IRF-Bewertung.

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) resultierte für die Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) eine mediane Dauer des Ansprechens von 12,9 Monaten für Studienteilnehmer mit smBCC (Tabelle 4-87). Zum Zeitpunkt des 24-Monats und 30-Monats-Updates betrug die mediane Dauer des Ansprechens jeweils 14,8 Monate für Studienteilnehmer mit smBCC.

**Dauer des Ansprechens für BSC und Vergleich**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) gelten an dieser Stelle die zuvor getroffenen Aussagen zur Wirksamkeit von BSC und dem Auftreten von Spontanremissionen in analoger Weise. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt DOR unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC nicht durchführbar.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die ITT-Population mit messbarer Erkrankung zur Baseline

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten Datenschnitt: 17. Mai 2012			300 Patienten Datenschnitt: 19. Okt. 2012			500 Patienten Datenschnitt: 6. Nov. 2013		
	Gesamt- population (n=130)	laBCC (n=119)	smBCC (n=11)	Gesamt- population (n=276)	laBCC (n=255)	smBCC (n=21)	Gesamt- population (n=299)	laBCC (n=289)	smBCC (n=10)
Ereignisrate <sup>a</sup> (%)	0	0	0	0	0	0	46 (15,4)	42 (14,5)	4 (40)
zensiert (%)	89 (100)	87 (100)	2 (100)	144 (100)	140 (100)	4 (100)	253 (84,6)	247(85,5)	6 (60)
Mediane Zeit <sup>b</sup> [95%-KI] <sup>c</sup>	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	22,74 [16,4; NE]	22,74 [16,4; NE]	13,93 [4,9; NE]

Quellen: Studienreports nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).  
a: Patienten mit Ereignis (Tod oder Progression).  
b: Monate.  
c: 2-seitiges 95%-KI.  
DOR: duration of response; INV: investigator; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.

### Dauer des Ansprechens (DOR) für laBCC (DOR/INV)

Zum Zeitpunkt der Interimsanalysen der Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 150 und 300 Patienten konnte für die Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) keine Dauer des Ansprechens bestimmt werden. Für die Interimsanalyse nach Einschluss von 500 Patienten resultierte eine mediane Dauer des Ansprechens von 22,7 Monaten für Patienten mit laBCC (Tabelle 4-88).

### Dauer des Ansprechens (DOR) für smBCC (DOR/INV)

Zum Zeitpunkt der Interimsanalysen der Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 150 und 300 Patienten konnte für die Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) keine Dauer des Ansprechens bestimmt werden. Für die Interimsanalyse nach Einschluss von 500 Patienten resultierte eine mediane Dauer des Ansprechens von 13,9 Monaten für Patienten mit smBCC (Tabelle 4-88).

### Dauer des Ansprechens für BSC und Vergleich

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) gelten an dieser Stelle die zuvor getroffenen Aussagen zur Wirksamkeit von BSC und dem Auftreten von Spontanremissionen in analoger Weise. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt DOR unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC nicht durchführbar.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus Studie SHH3925g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) für die Wirksamkeitspopulation

	<b>SHH3925g (Phase I)</b> <b>(Datenschnitt: 03. Nov. 2009)</b>		
	<b>Gesamtpopulation</b> <b>(n=10)</b>	<b>laBCC</b> <b>(n=2)</b>	<b>smBCC</b> <b>(n=8)</b>
Ereignisrate <sup>a</sup> (%) zensiert (%)	3 (50,0) 3 (50,0)	nicht berechenbar <sup>d</sup>	3 (50,0) 3 (50,0)
Mediane Zeit <sup>b</sup> [95%-KI] <sup>c</sup>	8,3 [3,71; NE]	nicht berechenbar <sup>d</sup>	8,3 [3,71; NE]
Quellen: Studienreports (29), (27). a: Patienten mit Ereignis (Tod oder Progression). b: Monate. c: 2-seitiges 95%-KI. d: kein Ansprechen. DOR: duration of response; INV: investigator; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisch metastasiertes Basalzellkarzinom.			

Die geringe Anzahl in die Studie SHH3925g (Phase I) eingeschlossene Patienten erlaubt keine Aussage zum patientenrelevanten Endpunkt Dauer des Ansprechens (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt DOR aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi &amp; Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>ML28296 (RegiSONIC)</b> <b>(Datenschnitt Sept. 2015)</b>	<b>ML29670 (NIELS)</b> <b>(Datenschnitt Jan. 2016)</b>	<b>Viscusi &amp; Hanke</b>
	<b>Interimsanalyse:</b> <b>(N = 88)</b>	<b>Interimsanalyse:</b> <b>(N = 44)</b>	<b>N = 24<sup>b</sup></b>
Anzahl in der Analyse berücksichtigte Patienten	64	30	24
Ereignisrate (%) zensiert (%)	10 (15,6%) 54 (84,4%)	11 (26,67) 19 (63,33)	NB
Median (Monate) Min-Max (Monate)	9,23 (0,03-30,09) <sup>a</sup>	13,15 (7,1; NE)	9,3 (2- 21) <sup>c</sup>
Quellen: RegiSONIC Ergebnis PDF (32), NIELS Datenschnitt Januar 2016 (31) und Viscusi & Hanke (33). a: Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit beginnend mit einem initialen vollständigen oder partiellen Ansprechen bis zum letzten dokumentierten Tumorassessmet vor dem Auftreten einer Progression oder Tod; dargestellt als Median (Spanne) in Monaten b: Berücksichtigt 24 Patienten mit 31 Läsionen. c: Krankheitsfreies Überleben (DFS); dargestellt als Mittelwert (Spanne) in Monaten des Zeitraums zwischen Absetzen der Therapie mit Vismodegib und Wiederauftreten der Erkrankung, Tode oder letztem verfügbaren Follow-up-Visit. d: Note: Aufgrund Zensierung wird angenommen dass die mittlere Überlebenszeit und der Standardfehler unterschätzt werden			



**Dauer des Ansprechens (DOR) für laBCC – nicht-interventionelle Studien**

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom September 2015 für Studie ML28296 wurde in der Analyse durch den Prüfarzt (PFS/IRF) eine mediane Dauer des Ansprechens von 9,23 Monaten festgestellt (Tabelle 4-90).

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 für Studie ML29670 wurde in der Analyse durch den Prüfarzt (PFS/IRF) eine mediane Dauer des Ansprechens von 13,15 Monaten festgestellt (Tabelle 4-90).

Viscusi & Hanke (33) weisen eine Dauer krankheitsfreien Überlebens (*clinical disease free survival*; DFS), von 9,3 Monaten (Spanne 2-21 Monate) aus, beginnend ab Beendigung der Behandlung mit Vismodegib bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, letztem verfügbaren Follow-up-Visit oder Tod (Tabelle 4-90). Der hier berichtete Endpunkt DFS unterscheidet sich von dem für alle sonstigen Studien definierten Endpunkt DOR da er den Zeitraum nach Beendigung der Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung berücksichtigt, nicht jedoch die Dauer des Ansprechens während einer Behandlung mit Vismodegib. Auf Basis der berücksichtigten Fallserie von 24 Patienten bestätigen Viscusi & Hanke dass ein einmal erreichtes Ansprechen auf eine Behandlung mit Vismodegib im Mittel für mindestens 9,3 Monate nach Beendigung der Therapie erhalten bleibt.

**Bewertung der Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den Tragenden Gründen vom 6. Februar 2014 angemerkt, dass für eine erneute Befassung Daten zur langfristigen Dauer des Ansprechens vorzulegen sind. Dieser Anforderung kommt ROCHE in dem hier vorgelegten Dossier nach. In Ergänzung zu den 2013 vorgelegten Daten wird die Dauer des Ansprechens für den finalen 30-Monats Datenschnitt für Studie SHH4476g (ERIVANCE), die 500 Patienten Interimsanalyse von Studie MO25616 und die nicht-interventionellen Studien ML28296, ML29670 und Viscusi & Hanke berichtet. Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen das langfristige Ansprechen von Patienten mit laBCC und smBCC auf eine Behandlung mit Vismodegib.

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem frühesten qualifizierenden Ansprechen und dem frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod. Die Zeit, bis zum Progress bedeutet für die Patienten einen stabilen Krankheitszustand mit einer verzögerten Krankheitsprogression bei Behandlung mit Vismodegib. Wie bereits zuvor für den Endpunkt ORR beschrieben, ist auch die Dauer des Ansprechens für den Patienten ein unmittelbar erlebbares Geschehen, das sich positiv auf die Lebensqualität auswirkt. Analog zur Einordnung bei anderen Tumoren ist die Verlängerung der Dauer des Ansprechens unmittelbar patientenrelevant (17-20).

In der final-konfirmatorischen Analyse der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) zeigte sich in der IRF-Bewertung eine mediane Zeit von 7,6 Monaten für das laBCC und smBCC und im 24-Monats-Update von 9,5 Monaten für das laBCC und 7,6 Monaten für das smBCC. In der 30-Monats Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lag die Dauer des Ansprechens bei 26,2 Monaten für das laBCC und 14,8 Monaten für das smBCC, jeweils bewertet durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse), eine IRF-Bewertung wurde zum

30-Monats-Update nicht durchgeführt. Die Dauer des Ansprechens beträgt für die 500 Patienten-Interimsanalyse von Studie MO25616 22,7 Monate für laBCC und 13,7 Monate für smBCC.

Der in Studie SHH4476g beobachtete Unterschied zwischen der Prüfarzt- und IRF-Bewertung wird wie bereits zuvor durch die intensive Betreuung des Patienten durch den Prüfarzt, der den Patienten in regelmäßigen Abständen visitiert und die äußerlich sichtbaren Läsionen in drei dimensionaler Ausprägung beurteilt und behandelt, erklärt. Dem gegenüber stehen dem IRF lediglich die Befund der bei den Patienten durchgeführten Diagnostik zur Verfügung (radiographische Diagnostik, histologische Befunde und die Digitalphotographie), worauf die verblindete Tumorbewertung erfolgt.

Da die Übertragbarkeit der berücksichtigten Studien auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1, Tabelle 4-64), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Interventionelle Studien	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Progressive Disease; PD) oder Tod jeglicher Ursache bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation. Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienzeitraum und die bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation nicht verstarben wurden zum Termin der letzten Tumor-Untersuchung zensiert.</p> <p>Die Auswertung des präspezifizierten sekundären Endpunktes progressionsfreie Überleben (progression free survival; PFS) erfolgte durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (independent review faculty; IRF). Ergänzend zur Auswertung durch das IRF wird die Auswertung des Endpunktes durch den Prüfarzt (PFS/INV) vorgenommen. Die Darstellung des Endpunktes erfolgte jeweils für die <i>Efficacy-Evaluatable</i>-Population.</p> <p>Um die Belastbarkeit des PFS/IRF-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS/IRF über alle verfügbaren Datenschnitte (final-konfirmatorische Analyse, Updates nach 6, 12, 18, 24 und 30-Monaten).</li> <li>• PFS/Prüfarzt über alle verfügbaren Datenschnitte (final-konfirmatorische Analyse, Updates nach 6, 12, 18, 24 und 30-Monaten) für die <i>Efficacy-Evaluatable</i>-Population.</li> </ul>
MO25616 (STEVIE)	<p>Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Progressive Disease; PD) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Für Patienten die im Verlauf der Studie ohne berichtete Krankheitsprogression verstarben wurde die Krankheitsprogression für den Todestag abgenommen. Patienten die keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstarben wurden</p>

	<p>zum Datum der letzten Tumoruntersuchung zensiert. Patienten ohne messbare Erkrankung wurden auf Krankheitsprogression untersucht und in der zusammenfassenden Darstellung berücksichtigt.</p> <p>Die Auswertung des präspezifizierten sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben (progression free survival; PFS) erfolgte durch den Prüfarzt (PFS/INV). Es wurde keine Auswertung durch ein IRF vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population welche alle Patienten berücksichtigte, die in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Um die Belastbarkeit des PFS/IRF-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS/INV über alle verfügbaren Datenschnitte (Interimsanalyse nach Einschluss von 150, 300 und 500 Patienten)</li> </ul>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben
SHH3925g (Phase I)	<p>Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Progressive Disease; PD) oder Tod jeglicher Ursache bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung des präspezifizierten sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben (progression free survival; PFS) erfolgte durch den Prüfarzt.</p>
<b>Nicht-interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
ML29670 (NIELS)	<p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival; PFS) ist definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Vismodegib und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Für Patienten die ohne festgestellte Krankheitsprogression versterben werden zum Todestag zensiert. Patienten ohne Krankheitsprogression und Tod zum berücksichtigten Datenschnitt werden zum Datum des letzten auswertbaren Tumorassessments zensiert. Die Erhebung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben erfolgt durch den Prüfarzt.</p>
ML28296 (RegiSONIC)	<p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival; PFS) ist definiert als die Zeit beginnend mit Einschluß in die Studie bis zum Datum der früheren der letzten dokumentierten Tumorbewertung vor Feststellung einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression zum Studienende werden zum Datum des letzten dokumentierten Krankheitsassessment zensiert. Die Erhebung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben erfolgt durch den Prüfarzt.</p>
Viscusi & Hanke	Endpunkt nicht berichtet.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt nicht erhoben					
SHH3925g (Phase I)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML29670 (NIELS)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
ML28296 (RegiSONIC)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
Viscusi & Hanke	Endpunkt nicht erhoben/nicht berichtet.					
a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag; b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.						

Die für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) berücksichtigte interventionelle Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE) und SHH3925g (Phase I) sind einarmige, multizentrische Studien mit Vismodegib als verabreichte Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt PFS selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet (Tabelle 4-92). Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in SHH4811g (US-EAP) nicht erhoben.

Die weiterhin für den Endpunkt PFS berücksichtigte Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) sind nicht-interventionelle Studien. Aufgrund des Studiendesigns werden alle drei Studien ebenfalls nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials eingestuft (siehe Tabelle 4-92 und Anhang 4-F).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – IRF-Bewertung (PFS/IRF) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (primäre Analyse)

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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)
Ereignisrate <sup>b</sup> (%) zensiert (%)	48 (50,0) 48 (50,0)	33 (52,4) 30 (47,6)	15 (45,5) 18 (54,5)	48 (50,0) 48 (50,0)	33 (52,4) 30 (47,6)	15 (45,5) 18 (54,5)	59 (61,5) 37 (38,5)	37 (58,7) 26 (41,3)	22 (66,7) 11 (33,3)
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	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]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov. 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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)
Ereignisrate <sup>b</sup> (%) zensiert (%)	60 (62,5) 36 (37,5)	38 (60,3) 25 (39,7)	22 (66,7) 11 (33,3)	61 (63,5) 35 (36,5)	39 (61,9) 24 (38,1)	22 (66,7) 11 (33,3)	Nicht verfügbar		
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	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]	Nicht verfügbar		

Quellen: Final-konfirmatorische Analyse (24), 6-Monats-Update (96), 12-Monats-Update (99), (112), 18-Monats-Update (97), (113), 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).

a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe Abschnitt 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.

BCC: Basalzellkarzinom; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; NB: nicht berichtet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die *Efficacy-Evaluable*-Population (Sensitivitätsanalyse)

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai. 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	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)
Ereignisrate <sup>b</sup> (%) zensiert (%)	43 (44,8) 53 (55,2)	26 (41,3) 37 (58,7)	17 (51,5) 16 (48,5)	46 (47,9) 50 (52,1)	27 (42,9) 36 (57,1)	19 (57,6) 14 (42,4)	49 (51,0) 47 (49,0)	29 (46,0) 34 (54,0)	20 (60,6) 13 (39,4)
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	11,1 [9,26; 12,91]	11,3 [9,46; 16,82]	9,2 [7,39; NE]	12,8 [9,46; 16,82]	12,9 [10,22; NE]	9,3 [7,39; 16,59]	12,8 [9,46; 17,97]	12,9 [10,22; NE]	9,3 [7,39; 16,59]
	18-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Mai. 2012)			24-Monats-Update (Datenschnitt: 29. Nov. 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai. 2013)		
	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)
Ereignisrate <sup>b</sup> (%) zensiert (%)	53 (55,2) 43 (44,8)	31 (49,2) 32 (50,8)	22 (66,7) 11 (33,3)	57 (59,4) 39 (40,6)	33 (52,4) 30 (47,6)	24 (72,7) 9 (27,3)	58 (60,4) 38 (39,6)	34 (54,0) 29 (46,0)	24 (72,7) 9 (27,3)
Mediane Zeit <sup>c</sup> Monate [95%-KI] <sup>d</sup>	12,8 [9,5; 18,0]	12,9 [10,2; 31,4]	9,3 [7,4; 16,6]	12,8 [9,46; 17,97]	12,9 [10,22; 27,96]	9,3 [7,39; 16,59]	12,8 [9,46; 17,97]	12,9 [10,22; 27,96]	9,3 [7,39; 16,59]
Quellen: Final-konfirmatorische Analyse (24), (102), 6-Monats-Update (96), 12-Monats-Update (99), (112), 18-Monats-Update (97), (113), 24-Monats-Update (98) und 30-Monats-Update (15).									
a: Ereignis: Tod oder Progression.									
b: In Monaten.									
c: 2-seitiges 95%-KI.									
BCC: Basalzellkarzinom; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berichtet; NE: nicht erreicht.									

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für laBCC (PFS/IRF und PFS/INV)

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde in der primären IRF-Analyse (PFS/IRF) für 33 (52,4%) Patienten und in der Sensitivitätsanalyse mit Bewertung durch den Prüfarzt (PFS/INV) für 26 (41,3%) Patienten mit laBCC ein Progressionsereignis festgestellt (Tabelle 4-93). Die mediane Zeit bis Progression betrug für die PFS/IRF-Analyse 9,5 Monate und für die PFS/INV-Analyse 11,3 Monate.

Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates wurde keine IRF-Bewertung für den Endpunkt PFS durchgeführt. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates für 34 (54,0%) Studienteilnehmer mit laBCC ein Progressionsereignis festgestellt (Tabelle 4-94). Die mediane Zeit bis Progression betrug für die PFS/INV-Analyse 12,9 Monate.

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für smBCC (PFS/IRF und PFS/INV)

Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde in der primären IRF-Analyse (PFS/IRF) für 15 (45,5%) Patienten und in der Sensitivitätsanalyse mit Bewertung durch den Prüfarzt (PFS/INV) für 17 (51,5%) Patienten mit smBCC ein Progressionsereignis festgestellt. Die mediane Zeit bis Progression betrug für die PFS/IRF-Analyse 9,5 Monate und für die PFS/INV Analyse 9,2 Monate (Tabelle 4-93).

Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates war keine IRF-Bewertung für den Endpunkt PFS verfügbar. In der Analyse durch den Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates für 24 (72,7%) Studienteilnehmer mit smBCC ein Progressionsereignis festgestellt. Die mediane Zeit bis Progression betrug für die PFS/INV Analyse 9,3 Monate (Tabelle 4-94).

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für BSC und Vergleich

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC nicht durchführbar.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie MO25616 (STEVIE) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die ITT-Population

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten Datenschnitt: 17. Mai 2012			300 Patienten Datenschnitt: 19. Okt. 2012			500 Patienten Datenschnitt: 6. Nov. 2013		
	Gesamt- populatio n (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)	Gesamt- population (n=501)	laBCC (n=470)	smBCC (n=31)
Ereignisrate (%) zensiert (%)	5 (3,3) 145 (96,7)	3 (2,2) 135 (97,8)	2 (16,7) 10 (83,3)	30 (10,0) 270 (90,0)	25 (9,0) 253 (91,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	118 (23,6) 382 (76,2)	100 (21,3) 369 (78,5)	18 (58,1) 13 (41,9)
Mediane Zeit Monate [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [2,0; NE]	NE [NE; NE]	NE [5,7; NE]	NE [NE; NE]	20,30 [19,3; 24,8]	21,65 [20,1; 24,9]	14,78 [6,7; 16,6]
Quellen: Studienreports nach Einschluss von 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16). KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht.									

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für laBCC (PFS/INV)

Zum Zeitpunkt der Interim-Analyse nach Einschluß von 501 Patienten (470 mit laBCC) der Studie MO25616 (STEVIE) wurde in der Analyse durch den Prüfarzt (PFS/IRF) für 100 (21,3%) Patienten ein Progressionsereignis festgestellt (Tabelle 4-95). Die medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 21,7 Monate.

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für smBCC (PFS/INV)

Zum Zeitpunkt der Interim-Analyse nach Einschluß von 501 Patienten (31 mit smBCC) der Studie MO25616 (STEVIE) wurde in der Analyse durch den Prüfarzt (PFS/IRF) für 18 (58,1%) Patienten ein Progressionsereignis festgestellt (Tabelle 4-95). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 14,8 Monate.

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für BSC und Vergleich

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC nicht durchführbar.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus Studie SHH3925g (Phase I) – Prüfarzt-Bewertung (PFS/INV) für die Wirksamkeitspopulation

	SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt: 03. Nov. 2009)		
	Gesamtpopulation (n=10)	laBCC (n=2)	smBCC (n=8)
Ereignisrate (%) zensiert (%)	4 (40,0) 6 (60,0)	nicht berechenbar	4 (50,0) 4 (50,0)
Mediane Zeit Monate [95%-KI]	NE [1,18; NE]	nicht berechenbar	10,3 [1,18; NE]
Quelle: (29). KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht.			

Die geringe Anzahl in die Studie SHH3925g (Phase I) eingeschlossene Patienten erlaubt keine Aussage zum patientenrelevanten Endpunkt Dauer es Ansprechens (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ML28296 (RegiSONIC) (Datenschnitt Sept. 2015)	ML29670 (NIELS) (Datenschnitt Jan. 2016)	Viscusi & Hanke
	<b>Interimsanalyse: (N = 88)</b>	<b>Interimsanalyse: (N = 44)</b>	N=24
Anzahl in der Analyse berücksichtigte Patienten	88 <sup>b</sup>	38	24
Ereignisrate (%) zensiert (%)	15 (17,0) 73 (83,0)	12 (31,6%) 26 (68,4%)	NB
Mediane Zeit (Monate) [95%-KI]	NE (23,49; NE)	19,59 (10,45; NE)	NB
Quellen: RegiSONIC Interimsanalyse (32); NIELS Interimsanalyse (31) und Viscusi & Hanke (33). a: Aufgrund Zensierung wird angenommen dass die mittlere Überlebenszeit und der Standardfehler unterschätzt werden b: Quelle (32); eigene Berechnung, Basis alle Patienten die in der Analyse der Ansprechrate berücksichtigt wurden NE: nicht erreicht, NB: nicht berichtet			

### Progressionsfreies Überleben (PFS) für laBCC – nicht-interventionelle Studien

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 wurde für Studie ML29670 (NIELS) in der Analyse durch den Prüfarzt (PFS/IRF) für 12 (31,6%) Patienten von 38



auswertbaren Patienten ein Progressionsereignis festgestellt. Die mediane Zeit bis Krankheitsprogression betrug 19,59 Monate (Tabelle 4-97).

Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom September 2015 war für Studie ML28296 (RegiSONIC) keine mediane Zeit bis Krankheitsprogression feststellbar, das Konfidenzintervall betrug (23,49; NE).

Der Endpunkt Krankheitsprogression wurde in Studie Viscusi & Hanke nicht berichtet (33).

### **Bewertung der Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den Tragenden Gründen vom 6. Februar 2014 darauf verwiesen, dass für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden kann, da aufgrund der Zusammensetzung aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere seine Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen ist.

Auf Grundlage der in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellten Zusammensetzung von Endpunkt „Ansprechen“ und des in Tabelle 4-82 gezeigten Nachweises, dass für 37 von 38 Patienten mit IRF-bewerteten Ansprechen eine Einordnung als Responder aufgrund der patientenrelevanten Endpunktkomponenten Ulzeration und äußere Tumormaße erfolgt, ist der Nachweis der Patientenrelevanz von Endpunkt PFS erbracht. Der G-BA führt in den Tragenden Gründen aus, dass die Endpunktkomponente „Bildgebende Verfahren“ nicht patientenrelevant sind, während eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzeration bis hin zu einer kompletten Remission als patientenrelevant zu betrachten ist. Der in Tabelle 4-82 geführte Nachweis bestätigt, dass bildgebende Verfahren nur für einen von 38 als Responder eingestuften Patienten eine Einordnung als „Responder“ begründet. Hieraus folgt nach Auffassung von ROCHE die Einordnung, dass die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ patientenrelevant sind.

Die Einordnung von PFS als patientenrelevanter Endpunkt wird auch von Zulassungsbehörden (EMA, BfARM) und medizinischen Fachgesellschaften (DGHO, ADO) geteilt (12, 50, 53, 54). Eine Progression des Tumors bei Patienten mit einem aBCC geht sehr direkt spür- und sichtbar neben der körperlichen auch mit einer psychischen Belastung einher. Tumorassoziierte Komplikationen, welche sich bei Progress verschlechtern können wie Blutungen, Nässen und die Superinfektion der Tumorstelle sind für den Patienten direkt wahrnehmbar und beeinträchtigen ihn in seinem täglichen Leben, was mit einer Reduktion der Lebensqualität einhergehen kann. Diese Komplikationen führen in der Regel zu der Notwendigkeit häufiger Arztbesuche und können häufige Verbandswechsel, den Einsatz von antibakterieller Behandlung inklusive den Einsatz von Antibiotika nach sich ziehen. Im Falle einer Tumorblutung sind ggf. auch operative Verfahren zur Blutstillung erforderlich. Bei Patienten mit mbBCC kommt es bei einem Progress der Erkrankung zu einer Zunahme der Tumormasse. Dies kann sowohl den Primärtumor mit oben beschriebenen Tumorkomplikationen als auch die Fernmetastasen betreffen. Die Fernmetastasen liegen beim Krankheitsbild des aBCC hierbei häufig in der Lunge (45%), den Weichteilen und der Subcutis (39%), den Knochen (39%) und den Lymphknoten (45%) (114, 115). Demnach sind

insbesondere die Metastasen an Weichteilen und Subcutis sowie den Lymphknoten oftmals für den Patienten direkt sicht- und spürbar. Metastasen an den Knochen und der Lunge können außerdem Schmerzen bzw. Atembeschwerden nach sich ziehen und sind dann ebenfalls direkt für den Patienten spürbar.

Die Bewertung durch das IRF mit einer höheren wissenschaftliche Aussagekraft als die Bewertung durch den Prüfarzt, wird falls vorhanden vorangestellt. In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lag das PFS, durch die IRF bewertet, bei 9,5 Monaten für Patientn mit laBCC und für Patienten mit smBCC in allen Datenschnitten. In der Analyse des durch den Prüfarzt bewerteten PFS zeigte der 30-Monats-Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) ein PFS von 12,9 Monaten für die laBCC-Patientengruppe und 9,3 Monate für die smBCC-Patienten. Für die Studie MO25616 (STEVIE) wurde das PFS, bewertet durch den Prüfarzt, für den Datenschnitt mit 150 und 300 Patienten weder für die laBCC noch für die smBCC-Patienten erreicht. Im 500 Patienten-Datenschnitt zeigt sich ein medianes PFS von 21,7 Monaten für die laBCC-Patientenpopulation und 14,8 Monaten für die smBCC-Patienten.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC nicht durchführbar.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1; Tabelle 4-64), sind die Ergebnisse zum Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.5 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 4-98: Operationalisierung der Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Interventionelle Studien	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>In der Studie SHH4476g war die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 (Short Form 36) als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Der SF-36 ist ein validierter Fragebogen zur Untersuchung der allgemeinen Lebensqualität.</p> <p>Der SF-36 ist ein Fragebogen zur Untersuchung des physischen und psychischen Wohlbefindens mit acht Krankheits-Dimensionen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden). Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen werden in einem körperlichen (SF-36 PCS) und einen psychischen (SF-36 MCS) Summenscore zusammengefasst, getrennt analysiert und getrennt dargestellt.</p> <p>In der Studie SHH4476g erfolgte die Anwendung des SF-36 in Übereinstimmung mit den Vorgaben zur Beantwortung und Auswertung des Instrumentes. Der Fragebogen wurde am Tag 1 der Studie sowie zum Studienvisit nach 12 und 24 Wochen sowie zum Studienende (EoS) angewandt. Weitere Daten zur allgemeinen Lebensqualität mittels SF-36 wurden zum 6- und 12-Monats-Update erhoben und dargestellt. Zum 18-, 24- und 30-Monats-Update wurde der SF-36 nicht angewandt. Die Fragebogen wurden ohne Beteiligung des Studienpersonals von den Patienten ausgefüllt, die Übertragung der Ergebnisse erfolgte durch das Studienpersonal.</p> <p>Es werden die Änderung zum Ausgangswert für den SF-36 PCS und SF-36 MCS nach 12</p>

	<p>Wochen, 24 Wochen, zum Studienende (EoS) sowie zum 6- und 12- Monats-Update dargestellt. In der Analyse wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt für die eine auswertbare Dokumentation zum Tag 1 der Studie vorlag. Für den SF-36 wird eine Veränderung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS um 5 Punkte als minimale, klinisch relevante Veränderung eingestuft wobei ein positiver Wert einer Verbesserung und ein negativer Wert einer Verschlechterung der Lebensqualität entspricht.</p>
MO25616 (STEVIE)	<p>In der Studie MO25616 war die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Skindex-16 als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Der Skindex-16 ist ein validierter Fragebogen zur Untersuchung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.</p> <p>Der Skindex-16 ist ein Fragebogen zur Untersuchung der dermatologisch-bedingten Lebensqualität mit drei Krankheits-Dimensionen (Symptome, Emotion, Funktion). Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen werden einzeln analysiert und separat dargestellt sowie in einem Gesamtscore zusammengefasst und dargestellt. Der Fragebogen wurde am Tag 1 der Studie, einem Monat nach Beginn der Behandlung (C2D1 = Behandlungszyklus 2, Tag 1), 6 Monate nach Beginn der Behandlung (C7D1 = Behandlungszyklus 7, Tag 1) und zur Visite am Therapieende (EoT) angewandt. Die Anwendung des Skindex-16 war auf ausgewählte Studienzentren begrenzt.</p> <p>Es werden die Änderung zum Ausgangswert für die Dimensionen Symptome, Emotion, Funktion und des Gesamtscores dargestellt. In der Analyse werden ausschließlich Patienten berücksichtigt, für die eine auswertbare Dokumentation zum Tag 1 der Studie vorlag. Für den Skindex-16 wird eine Veränderung der Scores für die einzelnen Dimensionen um 10 Punkte als minimale, klinisch relevante Veränderung eingestuft, wobei ein negativer Wert einer Verbesserung und ein positiver Wert einer Verschlechterung der Lebensqualität entspricht.</p>
SHH4811g (US-EAP)	Endpunkt wurde nicht erhoben
SHH3925g (Phase I)	Endpunkt wurde nicht erhoben
<b>Nicht-interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
ML29670 (NIELS)	Endpunkt nicht erhoben
ML28296 (RegiSONIC)	Endpunkt erhoben, zum berücksichtigten Datenschnitt nicht ausgewertet
Viscusi & Hanke	Endpunkt nicht erhoben/nicht berichtet.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE) <sup>d</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE) <sup>d</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)			Endpunkt nicht erhoben			
SHH3925g (Phase I)			Endpunkt nicht erhoben			
ML29670 (NIELS)			Endpunkt nicht erhoben			
ML28296 (RegiSONIC)		Endpunkt erhoben, zum berücksichtigten Datenschnitt nicht ausgewertet				
Viscusi & Hanke		Endpunkt nicht erhoben/nicht berichtet				
a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag. b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt; c: geringe Rücklaufquoten der Fragebögen; d: SHH4476g: SF-36; MO25616: Skindex-16						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigten Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind keine kontrollierten Interventionsstudien sondern einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt HRQoL selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet (Tabelle 4-99).

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den interventionellen Studien SHH4811g und SHH3925g sowie den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke nicht erhoben (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für HRQoL aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie (*Efficacy-Evaluable*-Population)

SF-36	SHH4476g (ERIVANCE)		
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)		
	Gesamtpopulation (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
<b>SF-36 MCS</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (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)	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]
	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,4 (11,47)	50,4 (11,68)	47,2 (10,93)
Wert an W24 (StD)	51,7 (11,62)	51,4 (12,93)	52,3 (8,41)
Veränderung zu W24 (StD)	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]
	<b>n=20</b>	<b>n=16</b>	<b>n=4</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,9 (12,77)	51,0 (11,05)	45,7 (19,85)
Wert EoS (StD)	46,1 (16,44)	45,6 (16,23)	48,0 (19,72)
Veränderung zu EoS (StD)	-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]
<b>SF-36 PCS</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (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)	-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]
	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,42 (8,70)	50,6 (7,47)	47,0 (10,64)
Wert an W24 (StD)	47,52 (9,87)	48,0 (9,46)	46,5 (10,82)
Veränderung zu W24 (StD)	-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]
	<b>n=20</b>	<b>n=16</b>	<b>n=4</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	45,72 (11,67)	46,2 (12,47)	43,8 (8,86)
Wert EoS (StD)	42,85 (11,14)	41,0 (11,57)	50,4 (4,55)
Veränderung zu EoS (StD)	-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]
Quellen: (24, 112).			
a: Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch für die Berechnung an Woche 12 bzw. 24 bzw. EoS beobachtet wurden.			
b: Alle Angaben: Mittelwert (StD). Eine positive Veränderung entspricht einer Verbesserung, eine negative Veränderung einer Verschlechterung der Lebensqualität.			
c: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.			
EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch; ND: nicht durchgeführt; W12: Woche 12; W24: Woche 24; StD: Standardabweichung.			

Tabelle 4-101: Ergebnisse für HRQoL aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie (*Efficacy Evaluable-Population*) – 6-Monats-Update und 12-Monats-Update

SF-36	SHH4476g (ERIVANCE)					
	6-Monats-Update (Datenschnitt: 26. Mai 2011)			12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. Nov. 2011)		
	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)
<b>SF-36 MCS</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)	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)	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)	2,20 (11,01)	1,25 (9,10)	4,03 (13,99)
<b>SF-36 PCS</b>	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)	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)	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)	2,29 (9,74)	0,97 (9,66)	5,10 (9,51)
<b>SF-36 EoS</b>	<b>n=29</b>	<b>n=21</b>	<b>n=8</b>	<b>n=33</b>	<b>n=22</b>	<b>n=11</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)	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)	46,13 (14,86)	47,50 (14,51)	43,37 (15,90)
Veränderung zu EoS (StD)	-3,74 (12,24)	-5,03 (13,83)	-0,36 (5,93)	-3,54 (13,09)	-4,01 (14,31)	-2,60 (10,81)
<b>F-36 PCS</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>	<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)	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)	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)	-1,25 (7,33)	-1,87 (6,98)	-0,05 (7,94)
<b>F-36 MCS</b>	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)	47,84 (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)	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)	-1,90 (8,05)	-2,58 (8,15)	-0,46 (7,80)
<b>F-36 EoS</b>	<b>n=29</b>	<b>n=21</b>	<b>n=8</b>	<b>n=33</b>	<b>n=22</b>	<b>n=11</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	47,81 (9,91)	48,61 (9,65)	46,12 (10,39)	47,84 (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)	43,93 (11,43)	43,52 (11,44)	46,53 (10,82)
Veränderung zu EoS (StD)	-4,05 (9,40)	-4,94 (8,07)	-1,74 (12,61)	-4,96 (10,98)	-4,63 (8,00)	-5,61 (15,84)

Quellen: (96, 99).

a: Alle Angaben: Mittelwert (StD). Eine positive Veränderung entspricht einer Verbesserung, eine negative Veränderung einer Verschlechterung der Lebensqualität.

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.

EOS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch; ND: nicht durchgeführt; W12: Woche 12; W24: Woche 24; StD: Standardabweichung.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für laBCC**

In der final-konfirmatorischen Analyse von Studie SHH4476g (ERIVANCE) veränderte sich der mentale Summenscore (MCS) nach 12 und 24 Wochen gegenüber der Baseline um 1,2 und 1,0 Punkten und wies am Ende der Studie (EoS) einen um -5,3 Punkte veränderten MCS Score auf (Tabelle 4-100). Für den physischen Summenscore (PCS) wurde nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline und zum Ende der Studie (EoS) eine Veränderung -1,9, -2,6 und -5,2 ausgewiesen.

Für den letzten verfügbaren Update mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach nach 12 Monaten veränderte sich der mentalen Summenscore (MCS) nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline um 1,25 und 0,97 Punkte und wies am Ende der Studie (EoS) einen um -4,01 Punkte veränderten MCS Score auf (Tabelle 4-101). Für den physischen Summenscore (PCS) wurde nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline und zum Ende der Studie (EoS) eine Veränderung von -1,87, -2,58 und -4,63 ausgewiesen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für smBCC**

In der final-konfirmatorischen Analyse von Studie SHH4476g (ERIVANCE) veränderte sich der mentale Summenscore (MCS) nach 12 und 24 Wochen gegenüber der Baseline um 4,0 und 5,1 Punkten und wies am Ende der Studie (EoS) einen um 2,3 Punkte veränderten MCS Score auf. Für den physischen Summenscore (PCS) wurde nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline eine Veränderung von -0,1, -0,5 Punkte ausgewiesen und zum Ende der Studie eine Veränderung um 6,6 Punkte ausgewiesen.

Für den letzten verfügbaren Update mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach nach 12 Monaten veränderte sich der mentalen Summenscore (MCS) nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline um 4,03 und 5,10 Punkte und wies am Ende der Studie (EoS) einen um -2,60 Punkte veränderten MCS Score auf. Für den physischen Summenscore (PCS) wurde nach 12 und 24 Wochen gegenüber Baseline und zum Ende der Studie (EoS) eine Veränderung von -0,05, -0,46 und -5,61 ausgewiesen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für BSC und Vergleich**

In der bibliographischen Literaturrecherche zu BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und zur Spontanremission wurden keine Publikationen identifiziert, die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit laBCC bei Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) enthalten.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus Studie MO25616 (STEVIE) – Sicherheitspopulation für Datenschnitte nach 150, 300 und 500 Studienteilnehmern

Skindex-16									
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt: 19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)	Gesamt- population (n= 500 )	laBCC (n= 469)	smBCC (n= 31)
<b>Symptome</b>	<b>n=110</b>	<b>n=103</b>	<b>n=7</b>	<b>n=206</b>	<b>n=194</b>	<b>n=12</b>	<b>n=327</b>	<b>n=310</b>	<b>n=17</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	24,0 (23,02)	24,6 (23,04)	14,9 (22,42)	21,3 (22,94)	21,3 (22,46)	21,2 (31,00)	22,7 (23,37)	22,7 (23,18)	22,8 (27,49)
Wert an C2D1 (StD)	17,7 (19,47)	18,6 (19,76)	5,4 (7,87)	13,5 (18,08)	13,5 (17,38)	13,9 (28,11)	15,5 (19,88)	15,5 (19,42)	15,7 (27,7)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-6,3 (18,75)	-6,1 (18,5)	-9,5 (23,54)	-7,8 (19,12)	-7,9 (19,22)	-7,3 (18,13)	-7,2 (20,5)	-7,2 (20,42)	-7,1 (22,57)
	<b>n=46</b>	<b>n=44</b>	<b>n=2</b>	<b>n=112</b>	<b>n=103</b>	<b>n=9</b>	<b>n=210</b>	<b>n=195</b>	<b>n=15</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	23,0 (23,24)	22,6 (22,72)	31,3 (44,19)	22,9 (23,34)	22,6 (22,28)	25,5 (34,95)	22,7 (23,69)	22,3 (22,85)	27,2 (33,4)
Wert an C7D1 (StD)	12,3 (19,7)	12,7 (20,05)	4,2 (5,89)	11,8 (19,25)	11,4 (17,87)	15,7 (32,46)	12,8 (19,69)	12,7 (18,9)	13,6 (28,97)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-10,7 (21,99)	-9,9 (21,42)	-27,1 (38,3)	-11,1 (22,67)	-11,2 (23,08)	-9,7 (18,28)	-9,9 (23,53)	-9,6 (23,11)	13,6 (28,97)
	<b>n=16</b>	<b>n=16</b>	<b>n=0</b>	<b>n=59</b>	<b>n=59</b>	<b>n=0</b>	<b>N=173</b>	<b>N=163</b>	<b>N=10</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	33,1 (24,93)	33,1 (24,93)		23,7 (26,23)	23,7 (26,23)		21,4 (23,14)	21,4 (22,75)	21,7 (30,29)
Wert EoT (StD)	25,5 (29,26)	25,5 (29,26)		14,1 (23,62)	14,1 (23,62)		12,0 (20,66)	11,5 (20,16)	20,0 (27,69)
Veränderung zu EoT (StD)	-7,6 (33,34)	-7,6 (33,34)	n=0	-9,7 (26,71)	-9,7 (26,71)	n=0	-9,3 (23,21)	-9,8 (23,31)	-1,7 (21,26)
<b>Emotion</b>	<b>n=109</b>	<b>n=102</b>	<b>n=7</b>	<b>n=202</b>	<b>n=190</b>	<b>n=12</b>	<b>n=320</b>	<b>n=304</b>	<b>n=16</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	55,2 (31,37)	56,7 (30,26)	32,7 (40,82)	48,7 (31,95)	49,2 (31,61)	40,5 (37,65)	49,1 (32,08)	49,4 (31,79)	43,8 (37,9)
Wert an C2D1 (StD)	39,1 (33,53)	40,1 (33,44)	24,8 (34,00)	31,8 (31,38)	31,9 (31,21)	30,4 (35,32)	32,0 (30,77)	32,2 (30,74)	27,5 (31,98)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-16,0 (21,82)	-16,6 (22,07)	-7,8 (16,76)	-16,9 (22,91)	-17,3 (23,26)	-10,1 (15,57)	-17,1 (24,78)	-17,2 (24,68)	-16,2 (27,43)



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

Skindex-16	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt: 19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)	Gesamt- population (n= 500 )	laBCC (n= 469)	smBCC (n= 31)
	n=46	n=44	n=2	n=109	n=100	n=9	n=205	n=191	n=14
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	54,9 (31,14)	55,3 (30,31)	44,0 (62,29)	52,2 (30,49)	53,0 (29,65)	43,4 (39,69)	49,9 (31,54)	50,3 (31,05)	44,7 (38,54)
Wert an C7D1 (StD)	25,4 (27,16)	25,5 (27,09)	28,6 (40,41)	22,7 (25,84)	22,8 (25,41)	21,2 (31,89)	22,3 (25,42)	21,9 (24,96)	27 (31,75)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-29,5 (32,00)	-30,1 (32,41)	-15,5 (21,89)	-29,5 (29,4)	-30,2 (29,68)	-22,2 (26,46)	-27,7 (30,97)	-28,4 (30,37)	-17,7 (38,1)
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	60,0 (22,77)	60,0 (22,77)	n=0	44,2 (30,74)	44,2 (30,74)	n=0	47,9 (31,25)	48,5 (30,92)	37,6 (36,35)
Wert EoT (StD)	44,8 (32,29)	44,8 (32,29)		22,8 (28,88)	22,8 (28,88)		25 (29,34)	23,5 (28,64)	48,9 (31,52)
Veränderung zu EoT (StD)	-15,2 (28,33)	-15,2 (28,33)	n=0	-21,4 (24,98)	-21,4 (24,98)	n=0	-22,9 (31,83)	-25,0 (30,91)	11,3 (27,41)
<b>Funktion</b>	<b>n=110</b>	<b>n=103</b>	<b>n=7</b>	<b>n=205</b>	<b>n=193</b>	<b>n=12</b>	<b>n=326</b>	<b>n=309</b>	<b>n=17</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	30,7 (34,51)	31,3 (34,8)	21,4 (30,66)	25,7 (32,00)	25,6 (31,90)	28,1 (35,00)	28,1 (32,04)	28,0 (32,13)	29,8 (31,37)
Wert an C2D1 (StD)	28,9 (35,41)	29,6 (35,95)	18,1 (25,74)	21,5 (30,92)	21,2 (30,58)	25,8 (37,18)	22,4 (29,93)	22,3 (29,72)	24,3 (34,48)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-1,8 (18,58)	-1,7 (19,15)	-3,3 (5,77)	-4,3 (19,04)	-4,4 (19,38)	-2,2 (12,74)	-5,7 (21,64)	-5,7 (21,84)	-5,5 (18,22)
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	27,2 (31,24)	27,6 (31,66)	16,7 (23,57)	27,5 (31,99)	26,6 (31,47)	39,2 (38,49)	28,5 (31,69)	28,1 (31,58)	34,6 (34,14)
Wert an C7D1 (StD)	14,8 (24,85)	14,4 (24,74)	25,0 (35,36)	16,1 (23,93)	15,4 (23,5)	25,8 (28,94)	16,9 (24,35)	16,6 (24,17)	21,0 (27,67)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-12,3 (22,56)	-13,3 (22,56)	8,3 (11,79)	-11,4 (24,43)	-11,2 (24,3)	-13,3 (27,72)	-11,6 (27,0)	-11,5 (26,82)	-13,6 (30,81)
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	26,7 (27,94)	26,7 (27,94)	n=0	17,4 (25,50)	17,4 (25,50)	n=0	23,3 (29,56)	22,8 (29,32)	31,9 (34,44)
Wert EoT (StD)	24,4 (27,40)	24,4 (27,40)		12,3 (20,3)	12,3 (20,3)		15,7 (24,88)	14,9 (24,06)	30,7 (35,19)

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

Skindex-16	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt: 19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n=150)	laBCC (n=138)	smBCC (n=12)	Gesamt- population (n=300)	laBCC (n=278)	smBCC (n=22)	Gesamt- population (n= 500 )	laBCC (n= 469)	smBCC (n= 31)
	Veränderung zu EoT (StD)	-2,3 (25,29)	-2,3 (25,29)	n=0	-5,1 (17,87)	-5,1 (17,87)	n=0	-7,6 (23,7)	-8,0 (23,1)
<b>Gesamt</b>	<b>n=110</b>	<b>n=103</b>	<b>n=7</b>	<b>n=205</b>	<b>n=193</b>	<b>n=12</b>	<b>n=327</b>	<b>n=310</b>	<b>n=17</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	39,6 (25,4)	40,7 (24,87)	24,7 (30,42)	34,6 (25,25)	34,7 (24,89)	31,8 (31,6)	35,8 (25,6)	35,9 (25,39)	34,0 (30,02)
Wert an C2D1 (StD)	30,5 (27,61)	31,4 (27,78)	17,9 (23,09)	24,0 (25,19)	23,9 (24,85)	24,8 (31,44)	24,8 (24,93)	24,8 (24,74)	24,0 (29,01)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-9,1 (14,42)	-9,3 (14,64)	-6,8 (11,14)	-10,6 (15,63)	-10,8 (15,85)	-6,9 (11,34)	-11,0 (17,96)	-11,1 (17,82)	-10,0 (20,86)
<b>Gesamt</b>	<b>n=47</b>	<b>n=45</b>	<b>n=2</b>	<b>n=113</b>	<b>n=104</b>	<b>n=9</b>	<b>n=210</b>	<b>n=196</b>	<b>n=14</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	38,0 (23,91)	38,3 (23,42)	32,3 (45,67)	36,9 (24,24)	36,9 (23,38)	36,4 (34,41)	36,2 (25,19)	36,3 (24,68)	35,5 (32,67)
Wert an C7D1 (StD)	18,8 (20,03)	18,7 (19,96)	21,4 (30,2)	17,6 (20,44)	17,4 (19,67)	20,4 (29,35)	18,0 (20,49)	17,8 (19,95)	21,6 (27,66)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-19,3 (18,68)	-19,6 (18,87)	-10,9 (15,47)	-19,3 (19,67)	-19,6 (19,76)	-16,0 (19,37)	-18,2 (21,96)	-18,5 (21,54)	-13,9 (27,86)
<b>Gesamt</b>	<b>n=16</b>	<b>n=16</b>	<b>n=0</b>	<b>n=59</b>	<b>n=59</b>	<b>n=0</b>	<b>n=172</b>	<b>n=162</b>	<b>n=10</b>
Ausgangswert <sup>a, b</sup> (StD)	42,7 (18,64)	42,7 (18,64)		30,8 (22,79)	30,8 (22,79)		33,4 (23,76)	33,5 (23,3)	31,0 (31,76)
Wert EoT (StD)	33,8 (24,19)	33,8 (24,19)		17,6 (21,44)	17,6 (21,44)		18,8 (22,66)	17,7 (21,93)	36,2 (28,14)
Veränderung zu EoT (StD)	-8,9 (18,93)	-8,9 (18,93)	n=0	-13,2 (16,82)	-13,2 (16,82)	n=0	-14,6 (21,88)	-15,8 (21,2)	5,2 (24,23)

Quellen: (16, 25, 100).

a: Alle Angaben: Mittelwert (StD). Eine negative Veränderung entspricht einer Verbesserung, eine positive Veränderung einer Verschlechterung der Lebensqualität.

b: Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch in die Berechnung des Wertes an C2D1 bzw. C7D1 bzw. EoT einbezogen wurden.

C2D1: Zyklus 2, Tag 1 (nach ca. 1 Monat Behandlung); C7D1: Zyklus 7, Tag 1 (nach ca. 6 Monaten Behandlung); EoT: Therapieende; StD: Standardabweichung.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-16) für laBCC**

Für die Interimsanalyse von Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 150 Patienten veränderte sich zum Therapieende (EoT) gegenüber der Baseline die Scores für die Dimensionen Symptome, Emotionen und Funktion um -7,6; -15,2 und -2,3 Punkte (Tabelle 4-102). Die resultierende Veränderung des Gesamtscore zum Therapieende gegenüber der Baseline betrug -8,9 Punkte.

Für die Interimsanalyse von Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 500 Patienten veränderte sich zum Therapieende (EoT) gegenüber der Baseline die Scores für die Dimensionen Symptome, Emotionen und Funktion um -9,8; -25,0 und -8,0 Punkte (Tabelle 4-102). Die resultierende Veränderung des Gesamtscores zum Therapieende gegenüber der Baseline betrug -15,8 Punkte.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-16) für smBCC**

Für die Interimsanalyse von Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 150 Patienten waren keine auswertbaren Daten verfügbar (Tabelle 4-102).

Für die Interimsanalyse von Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 500 Patienten veränderten sich zum Therapieende (EoT) gegenüber der Baseline die Scores für die Dimensionen Symptome und Funktion um -1,7 und -1,1 Punkte während der Score für die Dimension Emotion sich um 11,3 Punkte veränderte (Tabelle 4-102). Die hieraus resultierende Veränderung des Gesamtscore zum Studienende gegenüber der Baseline betrug 5,2 Punkte.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-16) für BSC und Vergleich**

In der bibliographischen Literaturrecherche zu BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und zur Spontanremission wurden keine Publikationen identifiziert, die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit laBCC bei Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) enthalten. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt HRQoL unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

**Bewertung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Skindex-16)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den Tragenden Gründen vom 6. Februar 2014 darauf verwiesen, dass die Daten zur Lebensqualität aufgrund der geringen Rücklaufquoten der Fragebögen nicht zur Beurteilung eines Effektes herangezogen werden. Unter ergänzender Berücksichtigung der fehlenden Daten zur Lebensqualität kommt der G-BA zur abschließenden Einschätzung, dass für den Endpunkt Lebensqualität keine Aussage zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. Auch für den ergänzend berücksichtigten Datenschnitt für die Studie MO25616 (500 Patienten) bleibt die Problematik geringer Rücklaufquoten bestehen. Für den finalen 30-Monats-Update von Studie SHH4476g wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die beiden berücksichtigten Studien und für beide Instrumente uneinheitlich und schwierig zu interpretieren. Es kann nicht ausgeschlossen dass die vergleichsweise geringe Rücklaufquote verantwortlich ist für die uneinheitlichen Ergebnisse. Weiterhin ist aufgrund des Fehlens von Daten zur ZVT Best Supportive Care keine abschließende Beurteilung des Effektes von Vismodegib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit laBCC und smBCC möglich.

#### 4.3.2.3.3.6 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.*

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden für die <i>All treated</i>-Population erhoben, welche alle Patienten berücksichtigte die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu 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 berücksichtigt.</p> <p>Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt für Studienteilnehmer mit laBCC, smBCC und die Gesamtpopulation. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte nach NCI-CTCAE Schweregrad (3 und 4)</li> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>
MO25616 (STEVIE)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden für die Sicherheitspopulation erhoben, welche alle Patienten berücksichtigte die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit und nach NCI-CTCAE v4.0 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 berücksichtigt.</p> <p>Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt für Studienteilnehmer</p>

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
	<p>mit laBCC, smBCC und die Gesamtpopulation. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte nach NCI-CTCAE Schweregrad (3 und 4)</li> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>
SHH4811g (US-EAP)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden für die Sicherheitspopulation erhoben, welche alle Patienten berücksichtigte die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit und nach NCI-CTCAE v4.0 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 berücksichtigt. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt für Studienteilnehmer mit laBCC, smBCC und die Gesamtpopulation. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte nach NCI-CTCAE Schweregrad (3 und 4)</li> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>
SHH3925g (Phase I)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden für die Sicherheitspopulation erhoben, welche alle Patienten berücksichtigte die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Häufigkeit und nach NCI-CTCAE v4.0 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 berücksichtigt. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt für Studienteilnehmer mit laBCC, smBCC und die Gesamtpopulation. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte nach NCI-CTCAE Schweregrad (3 und 4)</li> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Interventionelle Studien</b>						
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH3925g (Phase I)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag. b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ berücksichtigten Studien SHH4476g, MO25616, SHH4811g und SHH3925g sind keine kontrollierten Interventionsstudien sondern einarmige, multizentrische klinische Studie mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt unerwünschte Ereignisse selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet (Tabelle 4-104).

Die vorgenommene Einstufung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ gilt für alle in Tabelle 4-103 berücksichtigten Studien.

Es erfolgte keine Auswertung und Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke wurde im vorliegenden Dossier verzichtet. Aufgrund des Studiendesigns der berücksichtigten nicht-interventionellen Studien besteht keine Möglichkeit für eine einheitliche Datenerhebung der Sicherheitsbefunde.

Im folgenden werden zunächst Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE; Datenschnitt: 30. Mai 2013), der Studie MO25616 (STEVIE Datenschnitt: 06. November 2013), der finalen Auswertung der Studie SHH4811g (US-EAP) und der finalen Auswertung der Studie SHH3925g (Phase I) dargestellt und interpretiert.

Ergänzt werden diese Informationen durch Ergebnissen aus dem finalen klinischen Studienbericht der Studie SHH4476g (ERIVANCE) vom Dezember 2014. In diesem Bericht liegt der Fokus auf der Darstellung zusätzlicher Erkenntnissen zur Sicherheit von Vismodegib in 8 Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 30. Mai 2013 noch Studienmedikation erhalten haben.

Außerdem werden am Ende dieses Kapitels die von der europäischen Zulassungsbehörde EMA und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angeforderten Untersuchungen der „gepoolten Sicherheitspopulation“ dargestellt und bewertet. In diese Auswertung sind die Daten zur Sicherheit von Vismodegib in Patienten mit aBCC aus den Studien SHH4476g (n=104), SHH3925g (n=33) und SHH4437g (n=1) zum 30. Mai 2013 eingeflossen.

#### 4.3.2.3.3.6.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus Studie SHH4476g ERIVANCE – All-treated-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt 29. Mai 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt 30. Mai 2013)		
	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)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Unerw. Ereignis <sup>a</sup>	104 (100,0)	71 (100)	33 (100)	104 (100)	71 (100)	33 (100)	104 (100)	71 (100)	33 (100)
Quellen: Studienreports final-konfirmatorische Analyse (24, 102), 18-Monats-Update (97) und 30-Monats-Update (15). a: Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP)			SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 23. April 2012			Datenschnitt 03. Nov. 2009		
	Gesamt-population (n = 119)	laBCC (n = 62)	smBCC (n = 57)	Gesamt-population (n = 10)	laBCC (n = 2)	smBCC (n = 8)
Unerw. Ereignis <sup>a</sup>	116 (97,5)	61 (98,4)	55 (96,5)	10 (100)	2 (100,0)	8 (100)
Quellen: Studienreports SHH4811g (26) und SHH3925g (27), (29). a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.						

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (Datenschnitt 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt 19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 06. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n = 150)	laBCC (n = 138)	smBCC (n = 12)	Gesamt- population (n = 300)	laBCC (n = 278)	smBCC (n = 22)	Gesamt- population (n = 500)	laBCC (n = 469)	smBCC (n = 31)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Unerw. Ereignis <sup>a</sup>	143 (95,3)	131 (94,9)	12 (100)	278 (92,7)	257 (92,4)	21 (95,5)	492 (98,4)	461 (98,3)	31 (100)
Quellen: Studienreports bei 150 Patienten (100); 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16).									
a: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.									
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

### Unerwünschte Ereignisse (UE) für laBCC

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten alle 71 Patienten mit laBCC der *All treated*-Population in der final-konfirmatorischen Analyse und in allen nachfolgenden Datenschnitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Auch in den Studien SHH4811g und SHH3925g wurde für fast alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (98,4% und 100%). In Studie MO25616 zeigten zum letzten verfügbaren Datenschnitt 461 (98,3%) der 469 eingeschlossenen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Die meisten dieser UE waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UE nach Absetzen der Vismodegib-Therapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UE das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC. Die Daten der Pharmakovigilanzüberwachung von Erivedge seit Erstzulassung am 12. Juli 2013 bestätigen das Sicherheitsprofil von Erivedge (116, 117).

### Unerwünschte Ereignisse für smBCC

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten alle 33 Patienten mit smBCC der *All treated*-Population in der final-konfirmatorischen Analyse und in allen nachfolgenden Datenschnitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In den Studien SHH4811g und SHH3925g zeigten 96,5% und 100% Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. In Studie MO25616 war dieser Wert mit 100% vergleichbar hoch (31 von 31 eingeschlossenen (100%) Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis).

Die meisten dieser UE waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UE nach Absetzen der Vismodegib-Therapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UE das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC. Die



Daten der Pharmakovigilanzüberwachung von Erivedge seit Erstzulassung am 12. Juli 2013 bestätigen das Sicherheitsprofil von Erivedge (116, 117).

### Unerwünschte Ereignisse für BSC und Vergleich

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar. Auch ist eine Bewertung des Risikoprofils für BSC und den Vergleich ist nicht möglich, da für BSC und den Vergleich nicht systematisch unerwünschte Ereignisse erfasst wurden und folglich keine mit den Studiendaten vergleichbare Daten für diese Endpunkte vorliegen.

#### 4.3.2.3.3.6.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie SHH4476g ERIVANCE – All treated-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt 29. Mai 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt 30. Mai 2013)		
	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)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Schwerw. unerw. Ereignisse <sup>a</sup>	26 (25,0)	19 (26,8)	7 (21,2)	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)
Quellen: Studienreports final-konfirmatorische Analyse (24), 18-Monats-Update (97), (97) und 30-Monats-Update (15).									
a: Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis.									
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP)			SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 23. April 2012			Datenschnitt 03. Nov. 2009		
	Gesamt- population (n = 119)	laBCC (n = 62)	smBCC (n = 57)	Gesamt- population (n = 10)	laBCC (n = 2)	smBCC (n = 8)
Schwerw. unerw. Ereignisse <sup>a</sup>	18 (15,1)	9 (14,5)	9 (15,8)	1 (10,0)	0	1 (12,6)
Quellen: Studienreports SHH4811g (US-EAP, (26) und SHH3925g (Phase I, (27).						
a: Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis.						
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.						

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (17. Mai 2012)			300 Patienten (19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 06. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n = 150)	laBCC (n = 138)	smBCC (n = 12)	Gesamt- population (n = 300)	laBCC (n = 278)	smBCC (n = 22)	Gesamt- population (n = 500)	laBCC (n = 469)	smBCC (n = 31)
Schwerw. unerw. Ereignisse <sup>a</sup>	22 (14,7)	20 (14,5)	2 (16,7)	53 (17,7)	49 (17,6)	4 (18,2)	107 (21,4)	96 (20,5)	11 (35,5)
Quellen: (16, 25, 100).									
a: Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis.									
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für laBCC

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten in der finalen Analyse 28 (39,4%) der 71 Patienten mit laBCC der *All treated*-Population mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Dies entspricht einem Anstieg um 9 Patienten gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse. Für die Studien SHH4811g und SHH3925g betrug die Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bis zu 15,8%. In Studie MO25616 zeigten zum letzten verfügbaren Datenschnitt 96 (20,5%) der 469 eingeschlossenen Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

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 (24, 90, 116, 117). Diese potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegib-Therapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan bei Zulassung mit aufgenommen worden (117). Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanzüberwachung. Bislang konnte keinerlei Zusammenhang oder Hinweis aus den Erkenntnissen der Pharmakovigilanzüberwachung und klinischen Studien nach der Zulassung am 12. Juli 2013 auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Plötzlicher Herztod und kardialer Tod hergestellt werden (116). Ob ein Zusammenhang des Auftretens der Cholestase mit der Vismodegib-Therapie 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 SUE in der SHH4811g (US-EAP) ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in allen Vismodegib-Studien niedrig. Ein direkter klinischer Zusammenhang von SUE mit der Vismodegib-

Therapie kann bei Muskelspasmen, ein Fall in der SHH4811g (US-EAP)-Studie hergestellt werden. Muskelspasmen bilden sich nach Unterbrechung der Vismodegib-Therapie in der Regel vollständig zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der SUE das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für smBCC**

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten in der finalen Analyse 8 (24,2%) der 33 Patienten mit smBCC der *All treated*-Population mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Dies entspricht einem Anstieg um einen Patienten gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse. Für die Studien SHH4811g und SHH3925g betrug die Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis 14,5% und 12,6%. In Studie MO25616 zeigten zum letzten verfügbaren Datenschnitt 11 (35,5%) der 31 eingeschlossenen Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

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 (116, 117). Diese potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegib-Therapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan bei Zulassung mit aufgenommen worden(117). Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanz-Überwachung. Bislang konnte keinerlei Zusammenhang oder Hinweis aus den Erkenntnissen der Pharmakovigilanzüberwachung und klinischen Studien nach der Zulassung am 12. Juli 2013 auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Plötzlicher Herztod und kardialer Tod hergestellt werden (91, 116, 118).

Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in allen Vismodegib-Studien niedrig. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der SUE das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des smBCC.

Aus dem Vergleich der Ergebnisse für die Studien mit SHH4476g (ERIVANCE), SHH4811g (US-EAP) und MO25616 (STEVIE) für Patienten mit unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen resultiert, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nur bei einem geringen Teil der eingeschlossenen Patienten auftraten. Diese Aussage gilt in analoger Weise auch für die mit 10 aBCC-Patienten sehr kleine Studie SHH3925g (Phase I). Insgesamt unterstützt die Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen die Einschätzung, dass Vismodegib über ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil verfügt.

#### 4.3.2.3.6.3 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studie SHH4476g ERIVANCE – All treated-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt 29. Mai 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt 30. Mai 2013)		
	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)
UE mit Therapie- abbruch <sup>a</sup>	13 (12,5)	11 (15,5)	2 <sup>a</sup> (6,1)	21 (20,2)	16 (22,5)	5 (15,2)	23 (22,1)	18 (25,4)	5 (15,2)

Quellen: Studienreports final-konfirmatorische Analyse (24), 18-Monats-Update (97), (97) und 30-Monats-Update (15).  
a: Anzahl (%) Patienten.  
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP)			SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 23. April 2012			Datenschnitt 03. Nov. 2009		
	Gesamt- population (n = 119)	laBCC (n = 62)	smBCC (n = 57)	Gesamt- population (n = 10)	laBCC (n = 2)	smBCC (n = 8)
Unerw. Ereignis mit Therapie- abbruch <sup>a</sup>	7 (5,9)	5 (8,1)	2 (3,5)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)

Quellen: Studienreports SHH4811g (US-EAP, (26) und SHH3925g (Phase I, (27), (29)).  
a: Anzahl (%) Patienten.  
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (Datenschnitt 17. Mai 2012)			300 Patienten (Datenschnitt 19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n = 150)	laBCC (n = 138)	smBCC (n = 12)	Gesamt- population (n = 300)	laBCC (n = 278)	smBCC (n = 22)	Gesamt- population (n = 500)	laBCC (n = 469)	smBCC (n = 31)
UE mit Therapie- abbruch <sup>a</sup>	18 (12,0)	18 (13,0)	0 (0,0)	45 (15,0)	43 (15,5)	2 (9,1)	183 (36,6)	178 (38,0)	5 (16,1)

Quellen: (16, 25, 100).  
a: Anzahl (%) Patienten.  
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis.

**Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten für laBCC**

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) betrug die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 18 (25,4%) von 71 eingeschlossenen Patienten. Dies entspricht einem Anstieg von 3 Patienten gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse. Für die Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) betrug die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 3,5% und 12,6%. In der Studie MO25616 wurden zum letzten verfügbaren Datenschnitt 178 (38,0%) laBCC-Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse dokumentiert.

**Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten für smBCC**

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) betrug in der finalen Analyse die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 5 (15,2%) von 33 eingeschlossenen Patienten. Dies entspricht einem Anstieg von 7 Patienten gegenüber der final-konfirmatorischen Analyse. Für die Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) betrug die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 8,1% und 0%. In Studie MO25616 betrug die Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 5 (16,1%) der 31 eingeschlossenen Patienten mit smBCC.

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 (ERIVANCE) 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 UE bei weniger als 50 % der Grund für das Absetzen der Vismodegib-Therapie. Bis auf 3 Ausnahmen (je ein Patient mit Müdigkeit, Gewichtsverlust und Dysgeusie (Geschmackstörungen) waren alle mit Vismodegib assoziierten UE CTCAE-Grad 3 und 4 therapierbar und reversibel.

Die seit Zulassung in der klinischen Praxis gesammelten und u. a. in den nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC) und ML29670 (NIELS) dokumentierten und ausgewerteten Erfahrungen bei der Anwendung von Erivedge und die Erkenntnisse aus der Pharmakovigilanzüberwachung zeigen, dass Erivedge von den Patienten gut vertragen wird. Komplette Therapieabbrüche spielen in der täglichen klinischen Routine der Behandlung eines laBCC und eines smBCC eine immer geringere Rolle. Wird Vismodegib von den Patienten während der zum Teil sehr langen Dauertherapie nicht vertragen, reicht in der Regel eine Therapiepause aus, damit die Nebenwirkungen abklingen.

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.

#### 4.3.2.3.3.6.4 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – All treated-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt 29. Mai 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt 30. Mai 2013)		
	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)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Unerw. Ereignis CTCAE 3	29 (27,9)	20 (28,2)	9 (27,3)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)	37 (35,6)	25 (35,2)	12 (36,4)
Unerw. Ereignis CTCAE 4	8 (7,7)	7 (9,9)	1 (3,0)	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)
Unerw. Ereignis CTCAE 5	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)	7 (6,7)	6 (8,5)	1 (3,0)	8 (7,7)	7 (9,9)	1 (3,0)
Unerw. Ereignis CTCAE ≥3	44 (42,3)	33 (46,5)	11 (33,3)	54 (51,9)	40 (56,3)	14 (42,4)	58 (55,8)	43 (60,6)	15 (45,5)
Quellen: Studienreports final-konfirmatorische Analyse (24), 18-Monats-Update (97), 30-Monats-Update (15) und Post-hoc-Analyse (21). a: Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis. (NCI) CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom. Todesfälle zur final-konfirmatorischen Analyse: 9 (12,7%) in der laBCC- und 7 (21,2%) in der smBCC-Gruppe, zum 18-Monats-Update: 12 (16,9%) in der laBCC- und 15 (45,5%) in der smBCC-Gruppe und zum 30-Monats-Update: 16 (22,5%) in der laBCC- und 17 (51,5%) in der smBCC-Gruppe.									

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (17. Mai 2012)			300 Patienten (19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n = 150)	laBCC (n = 138)	smBCC (n = 12)	Gesamt- population (n = 300)	laBCC (n = 278)	smBCC (n = 22)	Gesamt- population (n = 500)	laBCC (n = 469)	smBCC (n = 31)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Unerw. Ereignis CTCAE 3	41 (27,3)	35 (25,4)	6 (50,0)	103 (34,3)	94 (33,8)	9 (40,9)	165 (33,0)	149 (31,8%)	16 (51,6)
Unerw. Ereignis CTCAE 4	9 (6,0)	9 (6,5)	0 (0,0)	20 (6,7)	20 (7,2)	0 (0,0)	24 (4,8)	23 (4,9)	1 (3,2)
Unerw. Ereignis CTCAE 5	6 (4,0)	6 (4,3)	0 (0,0)	10 (3,3)	9 (3,2)	1 (4,5)	21 (4,2)	19 (4,1)	2 (6,5)
Unerw. Ereignis CTCAE ≥3	50 (33,3)	44 (13,9)	6 (50,0)	120 (40,0)	110 (39,6)	10 (45,5)	NB	NB	NB
Quellen: Datenschnitt bei 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom. 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 und Datenschnitt 6. November 2013: 26 (5,5%) in der laBCC- und 3 (9,7%) in der smBCC-Gruppe. NB.: nicht berichtet									

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, 4 und 5 aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – jeweils Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP)			SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 23. April 2012			Datenschnitt 03. Nov. 2009		
	Gesamt- population (n = 119)	laBCC (n = 62)	smBCC (n = 57)	Gesamt- population (n = 10)	laBCC (n = 2)	smBCC (n = 8)
Unerw. Ereignis CTCAE 3	24 (20,2)	11 (17,7)	13 (22,8)	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (37,6)
Unerw. Ereignis CTCAE 4	9 (7,6)	6 (9,7)	3 (5,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)
Unerw. Ereignis CTCAE 5	2 (1,7)	1 (1,6)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unerw. Ereignis CTCAE $\geq 3$	NB	NB	NB	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (37,6)

Quellen: (26), (27, 29).  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom;  
smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.  
Todesfälle: 1 (1,6%) in der laBCC- und 2 (3,5%) in der smBCC-Gruppe.  
NB: nicht berichtet

### Gesamtrate unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3, 4 und 5 für laBCC

Mit 149 dokumentierten Fällen in der Studie MO25616 (STEVIE) war die überwiegende Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse dem Schweregrad CTCAE 3 zuzuordnen. Bei 4,9% und 4,1% der laBCC-Patienten wurden unerwünschte Ereignisse Grad 4 oder 5 dokumentiert. Eine vergleichbare Verteilung der Patienten in die einzelnen CTCAE-Kategorien wurde in der SHH4476g (ERIVANCE) und der deutlich kleineren Phase I-Studien beobachtet.

### Gesamtrate unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3, 4 und 5 für smBCC

Bei mehr als der Hälfte der insgesamt 31 smBCC-Patienten in der MO25616 (STEVIE) wurden unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad  $\geq 3$  dokumentiert. 16 Patienten zeigten unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad 3, 1 Patient ein UE mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad 4 und 2 Patienten mit einem UE Schweregrad 5. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten 15 (45,5%) smBCC-Patienten UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Bei den Patienten mit laBCC in der pivotalen Studie SHH4476g (ERIVANCE) war das häufigste UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei der final-konfirmatorische Analyse Gewichtsabnahme (n=5; 7,0%). Bedingt durch die Dysgeusie und die mit der Vismodegib-Therapie 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  $\geq 3$  war kleiner als 5%.

Betrachtet man die in der pivotalen SHH4476g (ERIVANCE)-Studie die für das Sicherheitsprofil von Vismodegib bedeutenden unerwünschten Ereignisse, so befanden sich unter den UE CTCAE-Grad 3 der SHH4811g (US-EAP)-Studie zwei Muskelspasmen, eine Diarrhoe, eine Fatigue (Müdigkeit) und ein Plattenepithelkarzinom. Unter den UE CTCAE-Grad 4 befanden sich zwei Plattenepithelkarzinome (siehe unten) und eine Diarrhoe.

Insgesamt betrachtet war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$  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 UE nach Abschluss der Therapie wieder zurück. Alle UE CTCAE-Grad 3 und 4 waren in der Regel durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren.

Die Daten der MO25616 (STEVIE), die Teil der mit der EMA unter anderem im Risk Management Plan (RMP) vereinbarten Pharmakovigilanz- Überwachung sind bestätigen das bei Zulassung am 12. Juli 2013 bekannte günstige Risikoprofil von Vismodegib.

#### **Todesfälle bei Patienten mit laBCC oder smBCC**

In der Studie MO25616 (STEVIE) verstarben bis zum Datenschnitt am 06. November 2013 insgesamt 29 Patienten (5,8%), davon waren 26 laBCC- und drei smBCC-Patienten. Wie in Tabelle 10 des CSR der MO25616 (STEVIE)-Studie zusammengefasst (101), standen 20 der 29 Todesfälle in einem Zusammenhang mit einem unerwünschte Ereigniss. Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren: Progression der Grunderkrankung - vier Todesfälle (drei laBCC und einem smBCC) – Pneumonie – vier Todesfälle, Herzstillstand – zwei Todesfälle. Bei etwa der Hälfte der 29 Todesfälle (16 Patienten) trat der Tod innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis Vismodegib ein. Die Mehrzahl der verstorbenen Patienten im Alter von 54 bis 97 Jahren war bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufgrund altersbedingter Begleiterkrankungen und der fortgeschrittenen Tumorerkrankung in einem allgemein schlechten Gesundheitszustand. Bei acht dieser Patienten wurde eine ECOG PS 2 bei Studienbeginn dokumentiert, die anderen acht Patienten zeigten einen ECOG PS 0/1. Die meisten Patienten verstarben an den Begleiterkrankungen, die bei Studienbeginn bereits vorlagen. Die häufigste Todesursache an denen die Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis Vismodegib verstarben waren Pneumonie (vier Todesfälle) und Herzstillstand (zwei Todesfälle). Bis auf zwei Patienten wurde die Todesursache als nicht im Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie vom Prüfarzt dokumentiert. Bei zwei Patienten wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib vom Prüfarzt gesehen. Auf Grund dieses zeitlichen Zusammenhang konnte ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Daher wurden diese Fälle als im Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie stehend dokumentiert. Beide Patienten hatten signifikante Vorerkrankungen. Einer dieser zwei Patienten, ein 86-jähriger Patient mit einer chronisch lymphatischen Leukämie verstarb nach Verschlechterung des Allgemeinzustands letztendlich an Herz-Kreislauf Versagen. Eine 54-



jährige Patientin, bei der anamnestisch eine Lungenembolie berichtet wurde, wurde tot in Ihrer Wohnung gefunden. Der behandelnde Arzt in der Notaufnahme vermutete einen Myokardinfarkt, Laborparameter die diese Vermutung klinisch unterstützen wurden nicht dokumentiert.

In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie verstarben bis zum 30-Monats-Update am 30. Mai 2013 insgesamt 33 Patienten. Bei zehn der insgesamt 16 verstorbenen laBCC-Patienten ereignete sich der Todesfall während des Überleben Follow-ups. Die am häufigsten dokumentierte Todesursache war „unerwünschtes Ereignis“ mit 9,9%. Die Überprüfung der Krankenberichte aller unerwünschter Ereignisse mit dem Schweregrad 5 kam zu dem Ergebnis, dass alle verstorbenen Patienten klinisch signifikante Risikofaktoren für das Ereignis aufwiesen, an dem sie verstorben waren.

In der smBCC-Kohorte war Progression der Grundkrankheit die meistdokumentierte Todesursache (39,4%; n=13). Bei fast allen (16/17) der verstorbenen smBCC-Patienten trat der Tod im Laufe des Überlebens Follow-ups ein. Ein klinischer Zusammenhang zwischen Vismodegib-Therapie und den eingetretenen Todesfällen lag laut behandelnder Prüfer wie in der laBCC-Kohorte nicht vor.

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie verstarb ein Patient der laBCC-Kohorte während der Vismodegib-Studiendauer 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 es zu keinem Todesfall.

### **Zusammenfassung Grad 5 unerwünschte Ereignisse (Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer Vismodegib-Therapie)**

Die Anzahl der Fälle bei denen vom Prüfer im Rahmen einer klinischen Studie ein Zusammenhang zwischen der Vismodegib-Einnahme und dem Ereignis dokumentiert wurde ist bei Vismodegib gering. Die Analyse der Todesfälle, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Vismodegib-Therapie stehen (Grad 5 unerwünschte Ereignisse) sind Gegenstand intensiver Untersuchungen der Arzneimittelsicherheit von Roche. Insgesamt ist die medizinische Beurteilung ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Vismodegib-Einnahme und einem unerwünschten Ereignis mit Todesfolge (Grad 5) vorliegt schwierig. Komorbiditäten und das zum Teil sehr hohe Lebensalter der laBCC und smBCC-Patienten erschweren die medizinische Beurteilung. Kann ein Zusammenhang z. B. fehlender Untersuchungsergebnisse, einer auf Wunsch der Angehörigen nicht durchgeführten Obduktion oder fehlenden Daten nicht ausgeschlossen werden, wird dieser Fall nach dem Prinzipien des sehr konservativen Vorgehens der Arzneimittelsicherheit von ROCHE als im Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie auf der Sicherheitsdatenbank dokumentiert.

Im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung nach Zulassung von Vismodegib konnte ein Zusammenhang oder Hinweis auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem im Risk Management Plan (RMP) beschriebenen Risiko plötzlicher Herztod und kardialen Tod bislang nicht hergestellt hergestellt werden (91, 116, 118).

#### 4.3.2.3.3.6.5 Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) der laBCC- und smBCC-Patienten – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) - *All treated*-Population

	SHH4476g (ERIVANCE)								
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			18-Monats-Update (Datenschnitt 29. Mai 2012)			30-Monats-Update (Datenschnitt 30. Mai 2013)		
	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)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Muskelspasmen	71 (68,3)	50 (70,4)	21 (63,6)	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)
Alopezie	66 (63,5)	47 (66,2)	19 (57,6)	68 (65,4)	47 (66,2)	21 (63,6)	69 (66,3)	47 (66,2)	22 (66,7)
Dysgeusie	53 (51,0)	32 (45,1)	21 (63,6)	57 (54,8)	34 (47,9)	23 (69,7)	58 (55,8)	35 (49,3)	23 (69,7)
Quellen: Final-konfirmatorischer Datenschnitt (24), 18-Monats-Update (97), (119) und 30-Monats-Update (15), (99). laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus Studie MO25616 (STEVIE) - Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)								
	150 Patienten (17. Mai 2012)			300 Patienten (19. Okt. 2012)			500 Patienten (Datenschnitt 6. Nov. 2013)		
	Gesamt- population (n = 150)	laBCC (n = 138)	smBCC (n = 12)	Gesamt- population (n = 300)	laBCC (n = 278)	smBCC (n = 22)	Gesamt- population (n = 500)	laBCC (n = 469)	smBCC (n = 31)
<b>Anzahl Patienten (%) mit ...</b>									
Muskelspasmen	80 (42,7)	73 (52,9)	7 (58,3)	178 (59,3)	166 (59,7)	12 (54,5)	316 (63,2)	299 (63,8)	17 (54,8)
Alopezie	64 (42,7)	63 (45,7)	1 (8,3)	148 (49,3)	137 (49,3)	11 (50,0)	305 (61,0)	288 (61,4)	17 (54,8)
Dysgeusie	54 (36,0)	49 (35,5)	5 (41,7)	123 (41,0)	113 (40,6)	10 (45,5)	269 (53,8)	252 (53,7)	17 (54,8)
Gewichtsverlust	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	48 (16,0)	44 (15,8)	4 (18,2)	162 (32,4)	154 (32,8)	8 (25,8)
Quellen: Datenschnitt bei 150 Patienten (100), 300 Patienten (25) und 500 Patienten (16). laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.									

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) aus den Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) - Sicherheitspopulation

	SHH4811g (US-EAP)			SHH3925g (Phase I)		
	Datenschnitt: 23. April 2012			Datenschnitt 03. Nov. 2009		
	Gesamt- population (n = 119)	laBCC (n = 62)	smBCC (n = 57)	Gesamt- population (n = 10)	laBCC (n = 2)	smBCC (n = 8)
Muskelspasmen	84 (70,6)	42 (67,7)	42 (73,7)	10 (100)	2 (100)	8 (100)
Alopezie	69 (58,0)	36 (58,1)	33 (57,9)	8 (80,0)	2 (100)	6 (75,0)
Dysgeusie	84 (70,6)	45 (72,6)	39 (68,4)	6 (60,0)	1 (50,0)	5 (62,6)

Quellen: (26), (27), (29).  
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.

### Gesamtrate unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$ für laBCC

Die in allen vier dargestellten Studien (SHH4476g MO25616, SHH4811g und SHH3925g) am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Muskelspasmen, Alopezie (Haarausfall) und Dysgeusie (Geschmacksstörungen), die jeweils bei mehr als der Hälfte der laBCC-Patienten auftraten. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie berichteten bis zum final-konfirmatorischen Datenschnitt 70,4% der laBCC-Patienten über Muskelspasmen, 66,2% über Alopezieren und 45,1% über Dysgeusien. Diese Werte blieben auch zum 18- und zum 30-Monats-Update nahezu konstant. Zum jeweils letzten verfügbaren Datenschnitt lagen die Häufigkeitsraten der genannten UE aus der SHH4476g (ERIVANCE) und der MO25616 (STEVIE)-Studie auf einem Niveau.

### Gesamtrate unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$ für smBCC

Auch bei den Patienten mit smBCC waren Muskelspasmen, Alopezie und Dysgeusien die am häufigsten dokumentierten UE. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es zum final-konfirmatorischen Datenschnitt bei n=21 (63,6%) der Patienten mit smBCC zu Muskelspasmen. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 erhöhte sich die Patientenzahl um einen Patienten und blieb zum 30-Monats-Update konstant. Alopezie bzw. Dysgeusie wurde beim 30-Monats-Update bei 22 (66,7%) bzw. 23 (69,7%) Patienten beobachtet.

Während zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 in der MO25616 (STEVIE)-Studie nur 1 (8,3%) smBCC-Patient Alopezieren zeigte, erhöhte sich die Patientenzahl zum Datenschnitt am 6. November 2013 auf insgesamt 17 (54,8%) smBCC-Patienten. Auch für die UE Muskelspasmen und Dysgeusien wurde zum letzten verfügbaren Datenschnitt von jeweils 17 (54,8%) smBCC-Patienten berichtet.

Die Inzidenzen für Alopezie in den Studien SHH4811g (US-EAP) waren mit der in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie vergleichbar.

### **Muskelspasmen Zusammenfassung**

Muskelkrämpfe stellen einen Klasseneffekt von Sonic-*Hedgehog*-Inhibitoren dar. Durch *in vitro*-Studien konnte ein möglicher zugrundeliegender Mechanismus identifiziert werden. Es wurde gezeigt, dass SMO-Inhibitoren wie z. B. Vismodegib Muskelkontraktion in Myoblasten induzieren können (120). Von den 500 Patienten der MO25616 (STEVIE) wurde bei 316 Patienten Muskelspasmen dokumentiert (alle CTCAE-Grade, 316/500, 63,2%;  $\geq$ CTCAE-Grad 3 (38/500, 7,6%). Kein Muskelspasmus erfüllte das „schwerwiegend“ Kriterium. Zehn Patienten (10/500, 2,0%) brachen die Studie wegen eines CTCAE-Grad 3 Ereignisses, 16 Patienten (16/500, 3,2%) wegen eines Grad 2 Ereignisses und 17 Patienten wegen eines Grad 1 Ereignisses. Die jährliche Inzidenz von Muskelkrämpfen wurde in einer niederländischen Studie bei gesunden erwachsenen Probanden (N=780) auf 36% geschätzt (121). 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. 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  $\geq 3$  Muskelspasmen waren reversibel. Dies ist ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

### **Dysgeusie Zusammenfassung**

Dysgeusie lässt sich über den Wirkmechanismus von Vismodegib erklären (122). 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. 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.

### **Alopezie Zusammenfassung**

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 abubrechen. Die Alopezie besitzt jedoch bei laBCC- und smBCC-Patienten eine höherer Relevanz, da durch das Kopfhair 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 (123). Dies ist ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.

### **4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen**

Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie, der MO25616 (STEVIE)-Studie, der SHH4811g (US-EAP) und der SHH3925g (Phase I) wurden schwangerschaftsbezogene UE als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert (Adverse Event of Special Interest AESI). In keiner der genannten Studien wurde eine Schwangerschaft dokumentiert, sodass auf eine tabellarische Darstellung dieses Endpunktes verzichtet wird. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden zusätzlich Plattenepithelkarzinome und Amenorrhoe als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert.

Im vorliegenden Dossier werden neben den „UE von besonderem Interesse“ (AESI) weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse dargestellt, die zum Teil als Adverse Events of interest im Risk Management Plan (RMP) behandelt werden. Diese UE, die zum Teil im Zusammenhang mit dem *Hedgehog*-Signalweg stehen oder „Neoplasien“ während einer Vismodegib-Therapie darstellen werden hier ergänzt und ausgewertet.

Tabelle 4-120: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Unerwünschte Ereignisse von Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
SHH4476g (ERIVANCE)	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse von Interesse waren definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem <i>Hedgehog</i>-Signalweg<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopezie</li> <li>○ Dysgeusie</li> <li>○ Muskelspasmen</li> </ul> </li> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhoe</li> <li>○ Nausea</li> <li>○ Emesis</li> <li>○ Obstipation</li> </ul> </li> <li>• Neoplasien</li> <li>• Sonstige <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inappetenz</li> <li>○ Gewichtsverlust</li> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Tussis</li> </ul> </li> </ul>
MO25616 (STEVIE)	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse von Interesse waren definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem <i>Hedgehog</i>-Signalweg<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopezie</li> <li>○ Dysgeusie</li> <li>○ Muskelspasmen</li> </ul> </li> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhoe</li> <li>○ Nausea</li> <li>○ Emesis</li> <li>○ Obstipation</li> </ul> </li> <li>• Neoplasien</li> <li>• Sonstige</li> </ul>

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inappetenz</li> <li>○ Gewichtsverlust</li> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Tussis</li> </ul>
SHH4811g (US-EAP)	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse</li> <li>● Plattenepithelkarzinom</li> <li>● Amenorrhoe</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse von Interesse waren definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem <i>Hedgehog</i>-Signalweg<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopezie</li> <li>○ Dysgeusie</li> <li>○ Muskelspasmen</li> </ul> </li> <li>● Gastrointestinale Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhoe</li> <li>○ Nausea</li> <li>○ Emesis</li> <li>○ Obstipation</li> </ul> </li> <li>● Neoplasien</li> <li>● Sonstige <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inappetenz</li> <li>○ Gewichtsverlust</li> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Tussis</li> </ul> </li> </ul>
SHH3925g (Phase I)	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nicht erhoben</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse von Interesse waren definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem <i>Hedgehog</i>-Signalweg<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopezie</li> <li>○ Dysgeusie</li> <li>○ Muskelspasmen</li> </ul> </li> <li>● Gastrointestinale Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhoe</li> </ul> </li> </ul>

<b>Interventionelle Studien</b>	
Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nausea</li> <li>○ Emesis</li> <li>○ Obstipation</li> <li>● Neoplasien</li> <li>● Sonstige <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inappetenz</li> <li>○ Gewichtsverlust</li> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Tussis</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Die „UE in Zusammenhang mit dem <i>Hedgehog</i>-Signalweg (Alopezie, Dysgeusie und Muskelspasmen)“ wurden im Abschnitt 4.3.2.3.3.6.5 dargestellt und umfassend bewertet. Aus diesem Grund wurde auf eine wiederholte Darstellung in diesem Kapitel verzichtet.</p>	

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und Unerwünschte Ereignisse von Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
MO25616 (STEVIE)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH4811g (US-EAP)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
SHH3925g (Phase I)	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nicht zutreffend <sup>b</sup>
<p>a: Einstufung als ITT, da ein konsekutiver Einschluss der Studienteilnehmer vorlag.  b: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.  ITT: Intention to treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ berücksichtigten Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) waren keine kontrollierten Interventionsstudien, sondern einarmige,



offene klinische Studien mit Vismodegib als verabreichter Studienmedikation. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens werden nicht-kontrollierte Studien grundsätzlich nicht bezüglich des Verzerrungspotentials eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dieser Einordnung folgend werden die Studien auf Studienebene als auch der Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse selbst nicht bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet.

### Amenorrhoe (irreguläre Menstruation)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Amenorrhoe/irreguläre Menstruation) aus dem Studien SHH4476g (ERIVANCE; *All treated*-Population), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. Nov. 2010)			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)		
	Gesamt- population (N=104)	laBCC (N=71)	smBCC (N=33)	Gesamt- population (N=104)	laBCC (N=71)	smBCC (N=33)
Amenorrhoe/irreguläre Menstruation	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)
MO25616 (STEVIE)						
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)			500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)		
	Gesamt- population (N=150)	laBCC (N=138)	smBCC (N=12)	Gesamt- population (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
Amenorrhoe/irreguläre Menstruation	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	8 (1,6) <sup>a</sup>	8 (1,7) <sup>a</sup>	0 (0,0)
SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)						
	Gesamtpopulation (N=119)	laBCC (N=62)	smBCC (N=57)			
Amenorrhoe/irreguläre Menstruation	4 (3,4) <sup>b</sup>	4 (6,3) <sup>b</sup>	0 (0,0)			
Quellen: (15, 16, 24, 26)						
a: Es wurde sieben mal das unerwünschte Ereignis „Amenorrhoe“ und einmal das unerwünschte Ereignis „irregulärer Menstruation“ dokumentiert.						
b: Jeweils zwei Patientinnen berichteten von Amenorrhoe bzw. irregulärer Menstruation.						
laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.						

In der Studie SHH3925g wurde einmal das unerwünschte Ereignis Amenorrhoe und einmal das unerwünschte Ereignis irreguläre Menstruation dokumentiert. Aus dem klinischen

Studienbericht geht jedoch nicht hervor, ob es sich hierbei um Patientinnen mit laBCC oder smBCC handelte, sodass auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

### Nausea (Übelkeit)

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Nausea (Übelkeit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3926g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

SHH4476g (ERIVANCE)						
	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010) <sup>a</sup>			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) <sup>b</sup>		
	Gesamt- population (N=104)	laBCC (N=71)	smBCC (N=33)	Gesamt- population (N=104)	laBCC (N=71)	smBCC (N=33)
Nausea n (%)	30 (28,8)	23 (32,4)	7 (21,2)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)
MO25616 (STEVIE)						
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012) <sup>c</sup>			500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>d</sup>		
	Gesamt- population (N=150)	laBCC (N=138)	smBCC (N=12)	Gesamt- population (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
Nausea n (%)	22 (14,7)	20 (14,8)	2 (16,7)	79 (15,8)	74 (15,8)	5 (16,1)
SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012) <sup>e</sup>						
	Gesamtpopulation (N=119)		laBCC (N=62)	smBCC (N=57)		
Nausea n (%)	23 (19,3)		11 (17,7)	12 (21,1)		
SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009) <sup>f</sup>						
	Gesamtpopulation (N=10)		laBCC (N=2)	smBCC (N=8)		
Nausea n (%)	3 (30,0)		1 (50,0)	2 (25,0)		
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).</p> <p>b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014.].</p> <p>c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].</p> <p>d: Daten aus Studienbericht (101) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014.].</p> <p>e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013.].</p> <p>f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013.].</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Diarrhoe (Durchfall)**

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Durchfall aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Diarrhoe n (%)</b>	23 (22,1)	16 (22,5)	7 (21,2)	28 (26,9)	19 (26,8)	9 (27,3)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Diarrhoe n (%)</b>	13 (8,7)	12 (8,7)	1 (8,3)	87 (17,4)	81 (17,3)	6 (19,4)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>		<b>laBCC (N=62)</b>		<b>smBCC (N=57)</b>	
<b>Diarrhoe n (%)</b>	30 (25,2)		11 (17,7)		19 (33,3)	
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>		<b>laBCC (N=2)</b>		<b>smBCC (N=8)</b>	
<b>Diarrhoe n (%)</b>	5 (50,0)		1 (50,0)		4 (50,0)	
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).</p> <p>b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014.].</p> <p>c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].</p> <p>d: Daten aus Dokument (101) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014.].</p> <p>e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013.].</p> <p>f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013.].</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Obstipation (Verstopfung)**

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Obstipation n (%)</b>	17 (16,3)	11 (15,5)	6 (18,2)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Obstipation n (%)</b>	10 (6,7)	9 (6,5)	1 (8,3)	43 (8,6)	37 (7,9)	6 (19,4)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>		<b>smBCC (N=57)</b>		
<b>Obstipation n (%)</b>	14 (11,8)	8 (12,9)		6 (10,5)		
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>		<b>smBCC (N=8)</b>		
<b>Obstipation n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)		1 (12,6)		
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100) [Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Emesis (Erbrechen)**

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Emesis n (%)</b>	15 (14,4)	10 (14,1)	5 (15,2)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Emesis n (%)</b>	4 (2,7)	4 (2,9)	0 (0,0)	39 (7,8)	38 (8,1)	1 (3,2)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>		<b>smBCC (N=57)</b>		
<b>Emesis n (%)</b>	14 (11,8)	9 (14,5)		5 (8,8)		
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>		<b>smBCC (N=8)</b>		
<b>Emesis n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)		1 (12,6)		
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Inappetenz (Verminderter Appetit)**

Tabelle 4-127: Ergebnisse für verminderten Appetit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Inappetenz n (%)</b>	24 (23,1)	16 (22,5)	8 (24,2)	29 (27,9)	18 (25,4)	11 (33,3)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Inappetenz n (%)</b>	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	127 (25,4)	121 (25,8)	6 (19,4)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>	<b>smBCC (N=57)</b>			
<b>Inappetenz n (%)</b>	16 (13,4)	10 (16,1)	6 (10,5)			
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>	<b>smBCC (N=8)</b>			
<b>Inappetenz n (%)</b>	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (37,6)			
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].  laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Gewichtsverlust**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gewichtsverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Gewichtsverlust n (%)</b>	48 (46,2)	35 (49,3)	13 (39,4)	54 (51,9)	39 (54,9)	15 (45,5)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Gewichts- verlust n (%)</b>	17 (11,3)	15 (10,9)	2 (16,7)	162 (32,4)	154 (32,8)	8 (25,8)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>		<b>laBCC (N=62)</b>		<b>smBCC (N=57)</b>	
<b>Gewichts- verlust n (%)</b>	19 (16,0)		11 (17,7)		8 (14,0)	
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>		<b>laBCC (N=2)</b>		<b>smBCC (N=8)</b>	
<b>Gewichts- verlust n (%)</b>	5 (50,0)		0 (0,0)		5 (62,6)	
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Fatigue (Müdigkeit)**

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Fatigue (Müdigkeit) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Fatigue n (%)</b>	37 (35,6)	23 (32,4)	14 (42,4)	45 (43,3)	31 (43,7)	14 (42,4)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Fatigue n (%)</b>	13 (8,7)	11 (8,0)	2 (16,7)	79 (15,8)	73 (15,6)	6 (19,4)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>		<b>smBCC (N=57)</b>		
<b>Fatigue n (%)</b>	23 (19,3)	10 (16,1)		13 (22,8)		
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>		<b>smBCC (N=8)</b>		
<b>Fatigue n (%)</b>	3 (30,0)	0 (0,0)		3 (37,6)		
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011.] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100)[Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].  laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						



**Tussis (Husten)**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Tussis (Husten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Tussis n (%)</b>	16 (15,4)	8 (11,3)	8 (24,2)	20 (19,2)	11 (15,5)	9 (27,3)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Tussis n (%)</b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	19 (3,8)	16 (3,4)	3 (9,7)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>	<b>smBCC (N=57)</b>			
<b>Tussis n (%)</b>	5 (4,2)	3 (4,8)	2 (3,5)			
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>	<b>smBCC (N=8)</b>			
<b>Tussis n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)			
<p>a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011] (S.345).  b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014].  c: Daten aus Dokument (100) [Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013].  d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014].  e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013].  f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013].  laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p>						

**Neoplasien (Neubildungen)**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Neoplasien (Neubildungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) (*All treated-Population*), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)<sup>a, g</sup></b>			<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)<sup>b</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>	<b>Gesamt- population (N=104)</b>	<b>laBCC (N=71)</b>	<b>smBCC (N=33)</b>
<b>Plattenepithel- karzinom n (%)</b>	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)
<b>Plattenepithel- karzinom der Haut n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)
<b>Basosquamöses Karzinom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Malignes Melanom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Melanozyten- nävus n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Hirnhaut- metastasen n (%)</b>	h	h	h	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Metastasiertes malignes Melanom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Metastasiertes Plattenepithel- karzinom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Ösophagus- karzinom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>Sarkom n (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
<b>MO25616 (STEVIE)</b>						

	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)<sup>c</sup></b>			<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>d</sup></b>		
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>	<b>laBCC (N=138)</b>	<b>smBCC (N=12)</b>	<b>Gesamt- population (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Plattenepithel- karzinom der Haut n (%)</b>	3 (2,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	14 (2,8)	14 (3,0)	0 (0,0)
<b>Hautpapillom n (%)</b>	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (8,3)	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (0,0)
<b>Plattenepithel- karzinom n (%)</b>	2 (1,3)	2 (1,4)	0 (0,0)	8 (1,6)	8 (1,7)	0 (0,0)
<b>Kolonkarzinom n (%)</b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	NB	NB	NB
<b>Hämangiom n (%)</b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	NB	NB	NB
<b>Hepatische maligne Neubildung n (%)</b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Rektalkarzinom n (%)</b>	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>SHH4811g (US-EAP; Datenschnitt: 23. April 2012)<sup>e</sup></b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=119)</b>	<b>laBCC (N=62)</b>	<b>smBCC (N=57)</b>			
<b>B-Zell- Lymphom n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)			
<b>Knochenneu- bildung n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)			
<b>Malignes Melanom n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)			
<b>Mesotheliom n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)			
<b>Neubildung<sup>b</sup> n (%)</b>	2 (1,7)	2 (3,2)	0 (0,0)			
<b>Hautpapillom n (%)</b>	2 (1,7)	2 (3,2)	0 (0,0)			
<b>Plattenepithel- karzinom n (%)</b>	6 (5,0)	6 (9,7)	0 (0,0)			

<b>Plattenepithelkarzinom der Haut n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)
<b>Tumorschmerz n (%)</b>	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)
<b>SHH3925g (Phase I; Datenschnitt: 03. November 2009)<sup>f</sup></b>			
	<b>Gesamtpopulation (N=10)</b>	<b>laBCC (N=2)</b>	<b>smBCC (N=8)</b>
<b>Adenokarzinom Pankreas n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)
<b>Seborrhoic Keratitis n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)
<b>Skin Neoplasm Bleeding n (%)</b>	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (12,6)
a: Daten aus Studienbericht (24) [SHH4476g Clinical Study Report. 2011] (S.345). b: Daten aus Dokument (15) [SHH4476g Interim Clinical Study Report. 2014]. c: Daten aus Dokument (100) [Post-hoc Auswertungen DSMB-Update 150 Patienten. 2013]. d: Daten aus Dokument (16) [MO25616 Interim Clinical Study Report. 2014]. e: Daten aus Analysen (105) [SHH4811g Post-hoc Analyses. 2013]. f: Daten aus Dokument (29) [SHH3925g Post-hoc Analyses. 2013]. g: Daten aus Dokument (15, 24) [SHH4476g Interim Clinical Study Report (30 months update). 2014]. h: Patient 20844 wurde ursprünglich als meningeal disorder kodiert. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom. NB: nicht berichtet			

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte, dass in der MO25616 (STEVIE)-Studie tendenziell weniger UE dokumentiert wurden, als in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie. Besonderheiten und dramatische Unterschiede bei den Häufigkeitsangaben der dargestellten UE, die nicht durch die unterschiedlichen Studienpopulationen zu erklären sind, wurden hingegen nicht beobachtet.

Bei den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (**Nausea, Diarrhoe, Obstipation und Emesis**) waren die dokumentierten Patientenzahlen in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studien über die Datenschnitt hinweg konstant. Die Analyse des 30-Monats-Updates zeigte, dass insgesamt 32,7% an Nausea, 26,9% an Durchfall, 19,2% an Verstopfung und 17,3% der Patienten an Erbrechen und litten. Es waren keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen laBCC und smBCC zu verzeichnen. In der MO25616 (STEVIE)-Studien, in der mit 500 Patienten deutlich mehr Informationen zur Verfügung standen und ausgewertet werden konnten, lagen die Werte für die einzelnen unerwünschten Ereignisse meist geringfügig unter den Häufigkeitsangaben aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie.

Die bis zum aktuellen Zeitpunkt verfügbaren Datenschnitte aus der SHH4476g (ERIVANCE) und der MO25616 (STEVIE)-Studie zeigen, dass die mit Abstand am häufigsten dokumentierte **Neoplasien** das **Plattenepithelkarzinom** war. In der final-konfirmatorischen Analyse der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie traten bei 9 laBCC-Patienten (12,7%) und bei 3 smBCC-Patienten (9,1 %) dieses unerwünschte Ereignis auf. Zum 30-Monats-update erhöhte sich die Rate nicht. Zu den jeweiligen Datenschnitte der MO25616 (STEVIE)-Studie blieben die Inzidenzen eines Plattenepithelkarzinoms (der Haut) konstant.

Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung des SCC ist. 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 Neoplasien 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. Über die Datenschnitte der Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) hinweg wurde keine Änderung der Inzidenzen der Neubildungen beobachtet.

Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung dieser Karzinome war.

### **Alopezie Zusammenfassung**

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 (123). Dies ist ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.

### **Dysgeusie Zusammenfassung**

Dysgeusie lässt sich über den Wirkmechanismus von Vismodegib erklären (122). 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 Zusammenfassung**

Muskelkrämpfe stellen einen Klasseneffekt von Sonic-Hegehog Inhibitoren dar, deren Pathomechanismus weiterhin ungeklärt ist. Von den 500 Patienten der MO25616 (STEVE) wurde bei 316 Patienten Muskelspasmen dokumentiert (alle CTCAE-Grade, 316/500, 63.2%;  $\geq$  CTCAE-Grad 3 (38/500, 7.6%). Kein Muskelspasmus erfüllte das „schwerwiegend“ Kriterium. Zehn Patienten (10/500, 2.0%) brachen die Studie wegen eines CTCAE-Grad 3 Ereignisses, 16 Patienten (16/500, 3.2%) wegen eines Grad 2 Ereignisses und 17 Patienten wegen eines Grad 1 Ereignisses. Die jährliche Inzidenz von Muskelkrämpfen wurde in einer niederländischen Studie bei gesunden erwachsenen Probanden (N=780) auf 36% geschätzt (121). 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. 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  $\geq 3$  Muskelspasmen waren reversibel. Dies ist ein weiteres

Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

### **Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse**

#### **Nausea (Übelkeit) Zusammenfassung**

Übelkeit ist eine sehr häufige Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie [Fachinformation]. Da kein Patient die Studien wegen Übelkeit abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib selbstständig zurückbildeten, ist Nausea im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie. Generell ist Nausea eine im Rahmen einer onkologischen Therapie sicherlich für den Patienten unangenehme Nebenwirkung, die sich pharmakologisch einfach behandeln und unterbinden lässt.

#### **Obstipation (Verstopfung) Zusammenfassung**

Obstipation ist eine sehr häufige Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie [Fachinformation]. 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) Zusammenfassung**

Emesis ist eine sehr häufige Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie [Fachinformation]. 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, die sich symptomatisch einfach behandeln und unterbinden lässt.

#### **Inappetenz (Verminderter Appetit), Gewichtsverlust, Fatigue (Müdigkeit)**

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 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 (124), Seite 76. Drei 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 Vismodegib-Therapie 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.

### **Gesamtfazit Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse /Fatigue**

CTCAE-Grad 1 oder 2 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten in der Vismodegib BCC Sicherheitspopulation (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. CTCAE-Grad 4 oder 5 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten nie auf (124). 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.

Aktuelle Daten der Pharmakovigilanzüberwachung bestätigen die in den klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse (116, 117, 125).

Insgesamt ist dies ein weiteres Indiz für das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.

### **Neoplasien (Neubildungen)**

Im Ratten-Tierversuch gibt es Hinweise auf die Entstehung des Pilomatrixoma, einer benignen kutanen Neoplasie. Pilomatrixoma wurden bislang nicht unter einer Therapie mit Vismodegib beobachtet (116) und der Zusammenhang beim Menschen ist unsicher.

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 (126-129). 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 (129).

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 (pre maligne Neoplasie



für das SCC) aufwiesen. Das beobachtete Auftreten des SCC bei BCC-Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden, liegt innerhalb der erwarteten Norm.

Bei BCC-Patienten wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für neoplastische Erkrankungen der Lungen, für das Melanom, non-Hodgkin-Lymphome sowie Mund- und Pharynx-Karzinome beobachtet (130).

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 Vismodegib-Therapie 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 (117).

### **Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht der SHH4476g (ERIVANCE)**

Der Fokus des finalen Studienberichts der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie (Last patient last visit am 9. April 2014) lag in der Bewertung zusätzlicher Sicherheitsbefunde in den 8 Patienten, die nach dem Datenschnitt am 30. Mai 2013 (30-Monats-Update) noch Studienmedikation eingenommen haben. Nach dem Datenschnitt am 30. Mai 2013 wurden keine Audits mehr durchgeführt.

Von den acht verbliebenen Patienten haben drei Patienten die Studie auf Anraten des Prüfarztes und 2 Patienten aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen. Ein Patient ist verstorben, ein Patient entschied sich die Therapie zu beenden und ein Patient brach die Studie aus anderen Gründen ab.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbefunde findet sich in Tabelle 4-132.

Tabelle 4-132: Zielbefunde aus der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie

	<b>Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26.11.2010)</b>	<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30.05.2013)</b>	<b>Finale Analyse (Datenschnitt: 09.04.2014)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	104 (100,0)	104 (100,0)	104 (100,0)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>	26 (25,0)	36 (34,6)	36 (34,6)
<b>UE Grad <math>\geq 3</math></b>	44 (42,3)	58 (55,8)	58 (55,8)
<b>UE, dass zur Therapieunterbrechung führte</b>	29 (27,9)	44 (42,3)	44 (42,3)
<b>UE, dass zum Therapieabbruch führte</b>	13 (12,5)	23 (22,1)	23 (22,1)
<b>Todesfälle</b>	16 (15,4)	33 (31,7)	35 (33,7) <sup>a</sup>

Quellen: Studienreport SHH4476g (24) und Updatereports SHH4476g (15, 90).  
a: Ein Patient verstarb an Sepsis und ein Patient verstarb im Laufe des Überlebens-Follow-up an Krankheitsprogression.  
UE: Unerwünschte Ereignisse.

Zwei Patienten verstarben nach dem Datenschnitt am 30. Mai 2013 in Folge eines unerwünschten Ereignisses (Sepsis) bzw. an Krankheitsprogression. Der Prüfarzt stufte die Sepsis als ein nicht durch die Vismodegib-Therapie im ursächlichen Zusammenhang stehendes Ereignis ein.

Die Todesursache dieses Patienten war auf ein bereits im Bericht zum Datenschnitt am 30. Mai 2013 dokumentiertes schweres unerwünschtes Ereignis zurückzuführen, sodass der Todesfall bereits im erwähnten Studienbericht (Nr. 1057487) dargestellt wurde.

### **Fazit/Interpretation**

Die Auswertung der nach dem Datenschnitt am 30. Mai 2013 (30-Monats-Update) noch in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie verbliebenen acht Patienten führte zu keinen bisher unbeobachteten Sicherheitsbefunden. Vismodegib weist ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Die Therapiedauer lag nur bei einer geringen Patientenzahl bei über 30 Monaten. Abschließend zeigt sich eine mit dem 30-Monats-Update (Studienbericht Nr. 1057487) konsistente Bewertung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in Patienten mit fortgeschrittenem BCC.

### **Bewertung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse für die Studie SHH4437**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung auf fehlende Angaben zu der in Übersicht Studienpool gelisteten Studie SHH4437 hingewiesen. Der entsprechende Prüfvermerk lautet:

„Im weiteren Verlauf von Modul 4 fehlen sämtliche Angaben (wie Angaben zu Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien, Ergebnisse, Angaben in den Anhängen zu Modul 4) zu der in der Übersicht Tabelle 4-49: Studienpool- weitere Untersuchungen) gelisteten Studie SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH3610g).“

Auf eine Einzeldarstellung der Studie SHH4437g wurde bislang verzichtet, da:

- die Ergebnisse der Safety-Analyse der Studie SHH3925g konform sind mit dem in der Fachinformation dargestellten etablierten Sicherheitsprofil von Vismodegib und
- aus der Extensionstudie SHH4437g keine neuen Sicherheitsaspekte resultierten und
- alle Patienten aus Studie SHH4437g in der gepoolten Sicherheitsanalyse berücksichtigt sind.

Roche Pharma AG kommt jedoch der Anforderung des G-BA im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung nach und stellt die Studie SHH4437g auf Basis des verfügbaren Studienreports in Modul 4 dar. SHH4437g ist eine Extensionstudie zur Weiterbehandlung von Patienten aus vier interventionellen Studien von denen lediglich die Studie SHH3925g im Studienpool berücksichtigt wird.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Übersicht sind in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse für die Gesamtpopulation der Studie SHH4437g dargestellt.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse für Studie SHH4437g – Safety Evaluable-Patients

	<b>SHH4437g</b>
	<b>Gesamtpopulation (N=19)</b>
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	17 (89,5%)
Anzahl Todesfälle	2 (10,5%)
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (15,8%)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten	2 (10,5%)
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse mit CTCAE 3-5	6 (31,6%)
Quellen: Studienreport SHH4437g (94)	

**Ergebnisse aus der gepoolten Sicherheitspopulation (Studie SHH4476g/ERIVANCE, SHH3925g, SHH4437g und SHH4610g)**

Um ergänzend zur MO25616 (STEVIE)-Studie auf einem möglichst umfangreichen Datenpaket basierend eine abschließende Bewertung zum Sicherheitsprofil von Vismodegib abgeben zu können, wurden 138 Patienten mit fortgeschrittenem BCC aus vier Studien zusammengefasst und ausgewertet. Im Folgenden werden zunächst die relevanten Studien und im Anschluss die Ergebnisse dieser Sicherheitspopulation dargestellt.

- Studie SHH4476g / ERIVANCE: n=104; 75,4%
- Studie SHH3925g: n=33; 23,9%
- Studie SHH4610g: n=1; 0,7%
- Studie SHH4437g: n=19; 12 der 19 Patienten waren zuvor in der Studie SHH3925g und ein Patient in der Studie SHH4610g eingeschlossen

In der folgenden Tabelle sind die in die gepoolte Sicherheitspopulation eingeschlossenen Patientenzahlen fett hervorgehoben. Die Sicherheitsbefunde der in der Studie SHH4437g weiterbehandelten 13 Patienten aus den abgeschlossenen Studien SHH3925g (12 Patienten) und SHH4610g (ein Patient) sind ebenfalls in die Analyse eingeflossen.

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

Tabelle 4-134: Übersicht der Studien, die in die gepoolte Sicherheitspopulation der aBCC-Patienten (N=138) einbezogen wurden (Stand 30. Mai 2013)

Studien-nummer	Phase	Indikation / Design	Studienpopulation	Anz. eingeschlossener Patienten	Dosierung / Regime	Primärer Endpunkt	Status
<b>SHH4476g</b> (ERIVANCE)	II (pivotal)	Multizentrische, einarmige Zweikohortenstudie	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BCC	<b>104</b>	150 mg p. o. 1x täglich	Ansprechrate	Laufend <sup>b</sup>
<b>SHH3925g</b> (Phase I)	I	Multizentrische, einarmige Dosis-Eskalationsstudie	Solide Tumore	<b>33 aBCC</b> (Gesamt:68)	150, 270 und 540 mg 1x täglich (DEKohorte) 150 mg (Sicherheits-Erweiterungskohorte) 150 und 270 mg (BCC-Kohorte) 150 mg (neue Formulierungskohorte)	Sicherheit	Abgeschlossen
<b>SHH4437g</b>	II	Offene Extensionsstudie	Patienten, die bereits in einer vorangegangenen Genentech-gesponserten Phase I- oder II-Krebsstudie mit Vismodegib behandelt worden waren	19 <sup>a</sup> (13 aBCC: 12 aus SHH3925g und 1 aus SHH4610g)	150 und 300 mg p. o. 1x täglich	Optionale Verlängerung der Vismodegib-Behandlung und Sicherheit	Laufend <sup>c</sup>
<b>SHH4610g</b>	Ib (Dosisfindung)	Offene, 2-phasige (Aufbau und Erhaltung), randomisierte Studie	Solide Tumore	<b>1 aBCC</b> (Gesamt: 63)	150 mg p. o. 1x täglich, 3x wöchentlich, 1x wöchentlich	Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit	Abgeschlossen
Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 1/S. 10 (30) und Marketing Application: Vismodegib (131).							
a: Von den verbleibenden sechs Patienten stammten vier Patienten aus Studie SHH4593g (solide Tumore) und zwei Patienten aus Studie SHH4429g (metastasierendes							

Kolorektalkarzinom).

b: Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist inzwischen abgeschlossen.; c: Die Studie SHH4437g ist inzwischen abgeschlossen.

aBCC: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; BCC: Basalzellkarzinom; DE: Dosisescalation; p. o.: *per os* (oral).

Tabelle 4-135: Demographische und krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013)

<b>Parameter</b>	<b>Vismodegib (N=138) n (%)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert (StD)	60,3 (14,6)
Median	60,5
Spanne	21-101
<b>Alterskategorie (Jahre)</b>	
<65	84 (60,9)
≥65	54 (39,1)
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	49 (35,5)
Männlich	89 (64,5)
<b>Ethnie, Anzahl (%)</b>	
Kaukasisch	138 (100,0)
<b>ECOG-Performance-Status</b>	
0	79 (57,2)
1	53 (38,4)
2	6 (4,3)
<b>Vorangegangene Operation</b>	
Nein	11 (8,0)
Ja	127 (92,0)
<b>Vorangegangene Strahlentherapie</b>	
Nein	78 (56,5)
Ja	60 (43,5)
<b>Vorangegangene systemische Therapie<sup>a</sup></b>	
Nein	105 (76,1)
Ja	33 (23,9)
Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 3 (S. 15) (30); Summary of Clinical Safety, Appendix 1, Tabellen 6 und 7 (132).	
a: Einschließlich Patienten, die evtl. zuvor eine topische Behandlung erhalten hatten.	
ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; StD: Standardabweichung.	

Tabelle 4-136: Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse bei aBCC-Patienten (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013)

	<b>Vismodegib (N=138)</b> <b>n (%)</b>
Unerwünschte Ereignisse	138 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$	75 (54,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	46 (33,3)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	26 (18,8)
Todesfälle	34 (24,6)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 <sup>a</sup>	9 (6,5)

Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 4 (S. 16), 6 (S. 42), 19 (S. 68), 8 (S. 723) und 7 (S. 725) sowie Listing 2 (S. 196) (30).

a: Anmerkung: Sechs Patienten verstarben <30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation.

aBCC: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.



Tabelle 4-137: Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten unter Vismodegib-Behandlung auftraten (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013)

MedDRA Preferred Term	Alle Grade (N=138) n (%)
Muskelspasmen	103 (74,6)
Alopezie (Haarausfall)	91 (65,9)
Dysgeusie	81 (58,7)
Gewichtsverlust	69 (50,0)
Fatigue (Müdigkeit)	65 (47,1)
Nausea (Übelkeit)	48 (34,8)
Diarrhoe (Durchfall)	46 (33,3)
Verminderter Appetit	41 (29,7)
Obstipation (Verstopfung)	32 (23,2)
Tussis (Husten)	30 (21,7)
Arthralgie (Gelenkschmerz)	23 (16,7)
Emesis (Erbrechen)	23 (16,7)
Kopfschmerzen	21 (15,2)
Schlafstörungen	18 (13,0)
Juckreiz	17 (12,3)
Schmerzen	16 (11,6)
Infektion der oberen Atemwege	16 (11,6)
Ageusie	15 (10,9)
Verdauungsstörung	15 (10,9)
Dyspnoe (Atemnot)	15 (10,9)
Nasopharyngitis	15 (10,9)
Anämie	14 (10,1)
Gliederschmerzen	14 (10,1)
Exanthem (Hautausschlag)	14 (10,1)

Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 5 (S. 17) und 18 (S. 261) (30).

NCI CTCAE=*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*;  
MedDRA=*Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Anmerkungen: Bei mehrfachen Auftretens eines spezifischen unerwünschten Ereignisses bei demselben Patienten wurde dieses nur einmal mit dem höchsten NCI CTCAE-Grad gezählt. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.

Tabelle 4-138: Häufigkeit von Todesfällen im Studienverlauf und Todesursachen (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013)

	<b>Vismodegib (N=138)</b>
	<b>n (%)</b>
<b>Todesfälle (gesamt)</b>	34 (24,6)
<b>Todesursache</b>	
Fortschreitende Erkrankung	17 (12,3)
Unerwünschtes Ereignis	9 (6,5) <sup>a, b</sup>
Sonstige <sup>c</sup>	8 (5,8)
<b>Todeszeitpunkt</b>	
≤30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation	8 (5,8)
>30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation	26 (18,8)
Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 9 (S. 23) und 19 (S. 68) sowie Listing 2 (S. 196) (30).	
a: Alle unerwünschten Ereignisse wurden als unabhängig von der Vismodegib-Behandlung bewertet.	
b: Sechs Patienten starben <30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation.	
c: Vier Patienten in Studie SHH4476g starben an der Todesursache „Sonstige“; die Todesursache dieser Patienten wurde als „Sonstige: unbekannt“ berichtet.	

Tabelle 4-139: Häufigkeit unter Vismodegib-Behandlung aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei zwei oder mehr bzgl. der Sicherheit bewerteten Patienten vorkamen (gepoolte Sicherheitspopulation, 30. Mai 2013)

<b>MedDRA Preferred Term</b>	<b>Behandelte Patienten (N=138) n (%)</b>
Jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	46 (33,3)
Lungenentzündung	5 (3,6)
Ohnmachtsanfall	4 (2,9)
Tod	3 (2,2)
Hüftfraktur	3 (2,2)
Gastrointestinale Blutung	3 (2,2)
Vorhofflimmern	2 (1,4)
Herzinsuffizienz	2 (1,4)
Cellulitis	2 (1,4)
Lungenembolie	2 (1,4)
Tiefe Venenthrombose	2 (1,4)
Blutung	2 (1,4)
Plattenepithelkarzinom	2 (1,4)
<p>Quellen: Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma): 5-3-5-3, Tabelle 11 (S. 27) und 7 (S. 265) (30).</p> <p>Anmerkungen: Bei mehrfachen Auftretens eines spezifischen unerwünschten Ereignisses bei demselben Patienten wurde dieses nur einmal mit dem höchsten NCI CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse waren unerwünschte Ereignisse, die am oder nach dem ersten Tag der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten</p> <p>MedDRA=<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p>	

Zum Datenschnitt vom 30. Mai 2013 haben 126 der 138 Patienten der Sicherheitspopulation die Studie abgebrochen. Hiervon waren 76 Patienten (55,1%) bereits im Überlebens-Follow-up. 12 Patienten mit fortgeschrittenem BCC waren in der jeweiligen Studie noch eingeschlossen.

Wie in Tabelle 4-136 dargestellt, waren die am häufigsten zu beobachtenden **unerwünschten Ereignisse** Muskelspasmen (74,6%), Alopezien (65,9%), Dysgeusien (58,7%), Gewichtsverlust (50,0%), Fatigue (Erschöpfung) (47,1%), Nausea (Übelkeit) (34,8%) und Diarrhoe (Durchfall) (33,3%). Die Inzidenzrate von Plattenepithelkarzinom lag bei 8,7%, die Häufigkeit an Amenorrhoe zu erkranken bei Frauen im gebärfähigem Alter (n=10) bei 30% (n=3). Die am häufigsten vorkommenden unerwünschten Ereignisse traten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, die Vismodegib länger als 12 Monate eingenommen

haben, im Vergleich zu Patienten mit kürzerer Therapiedauer. Diese unerwünschten Ereignisse hatten in der Regel einen Schweregrad von 1 oder 2.

Wie erwartet, wurden mit längerer Beobachtungsdauer auch mehr **unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad  $\geq 3$** , schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und mehr Todesfälle dokumentiert. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad  $\geq 3$  waren wie auch schon zuvor Gewichtsverlust (10,1%), Erschöpfung (6,5%) und Muskelspasmen (5,1%).

**Schwere unerwünschte Ereignisse** traten bei 46 Patienten (33,3%) auf. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Mai 2013 erfuhren 15 Patienten (10,9%) ein schweres unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad 3, 15 Patienten (10,9%) ein schweres unerwünschtes Ereignis mit Schweregrad 4 und bei neun Patienten (6,5%) wurde ein schweres unerwünschtes Ereignis mit dem Schweregrad 5 dokumentiert.

Insgesamt brachen 26 oder 18,8% der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Es traten 34 (24,6%) **Todesfälle** auf, bei der Hälfte lag Krankheitsprogression als Todesursache zugrunde. Alle unerwünschten Ereignisse mit Schweregrad 5 (n=9) hatten nach Ansicht des Prüfarztes keinen klinischen Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie.

### **Zusammenfassung**

Die europäische Arzneimittelkommission CHMP hat die im Jahr 2014 eingereichten und im vorliegenden Dossier dargestellten Daten zur gepoolten Sicherheitspopulation positiv bewertet. Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Vismodegib (Erivedge®) konsistent. Es traten keine neuen Sicherheitsbefunde auf (23). Vismodegib weist für die gepoolte Sicherheitspopulation ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

#### 4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.3.7.1 Gesamtüberleben (OS) - Subgruppenanalyse

Tabelle 4-140: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)					
	Gesamtpopulation (N=96)		laBCC (N=63)		smBCC (N=33)	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	13 (13,5)		6 (9,5)		7 (21,2)	
# zensiert (%)	83 (86,5)		57 (90,5)		26 (78,8)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	NE [514;NE]		NE [536;NE]		NE [422;NE]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Tagen)<sup>d</sup> [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Tagen)<sup>d</sup> [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Tagen)<sup>d</sup> [95%-KI<sup>c</sup>]</b>
<b>Geschlecht</b>						
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]
<b>Alter</b>						
<65	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]
<b>ECOG</b>						
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]
<b>Region</b>						
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]
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
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]
Quelle: (102).						
a: Ereignis: Tod.						
b: In Tagen.						
c: 2-seitiges 95%-KI.						
n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht.						

Tabelle 4-141: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update

	<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=96)</b>		<b>laBCC (N=63)</b>		<b>smBCC (N=33)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	30 (31,3)		13 (20,6)		17 (51,5)	
# zensiert (%)	66 (68,8)		50 (79,4)		16 (48,5)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> [95%-KI] <sup>c</sup>	NE [41,20;NE]		NE [NE;NE]		33,38 [18,10;NE]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	37	NE [37,88;NE]	28	NE [41,20;NE]	9	37,88 [6,70;NE]
Männlich	59	NE [33,38;NE]	35	NE [NE;NE]	24	30,88 [18,10;NE]
<b>Alter</b>						
<65	52	NE [NE;NE]	33	NE [NE;NE]	19	33,38 [13,86;NE]
≥65	44	NE [30,88;NE]	30	NE [38,05;NE]	14	30,88 [11,93;NE]
<b>ECOG</b>						
0	61	NE [41,20;NE]	48	NE [NE;NE]	13	30,88 [13,86;NE]
1	32	NE [18,10;NE]	13	NE [16,89;NE]	19	37,88 [12,88;NE]
2	3	3,88 [3,58;6,70]	2	3,73 [3,58;3,88]	1	6,70 [NE;NE]
<b>Region</b>						
EU/AUS	28	NE [14,62;NE]	21	NE [25,17;NE]	7	12,88 [7,66;NE]
US	68	NE [41,20;NE]	42	NE [NE;NE]	26	33,38 [20,96;NE]
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
1	49	NE [NE;NE]	40	NE [NE;NE]	9	NE [6,80;NE]
2	16	41,20 [12,88;NE]	12	41,20 [41,20;NE]	4	15,49 [7,66;27,99]
3	15	33,38 [17,61;NE]	6	31,15 [16,89;NE]	9	33,38 [11,50;NE]
≥3	16	NE [24,12;NE]	5	NE [NE;NE]	11	37,88 [11,60;NE]
Quellen: (21, 24).						
a: Ereignis: Tod.						
b: In Monaten.						
c: 2-seitiges 95%-KI.						
NE: nicht erreicht.						

Tabelle 4-142: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten

	<b>501 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=501)</b>		<b>laBCC (N=470)</b>		<b>smBCC (N=31)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	29 (5,8)		26 (5,5)		3 (9,7)	
# zensiert (%)	472 (94,2)		444 (94,5)		28 (90,3)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> [95%-KI] <sup>c</sup>	NE [NE;NE]		NE [NE;NE]		NE [NE;NE]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	202	NE [NE;NE]	190	NE [NE;NE]	12	NE [1,91;NE]
Männlich	299	NE [25,86;NE]	280	NE [25,86;NE]	19	NE [NE;NE]
<b>Alter</b>						
<65	193	NE [25,86;NE]	176	NE [25,86;NE]	17	NE [NE;NE]
≥65	308	NE [NE;NE]	294	NE [NE;NE]	14	NE [NE;NE]
<b>ECOG</b>						
0	308	NE [NE;NE]	295	NE [NE;NE]	13	NE [NE;NE]
1	130	NE [25,86;NE]	119	NE [25,86;NE]	11	NE [NE;NE]
2	62	NE [NE;NE]	55	NE [NE;NE]	7	NE [0,99;NE]
<b>Region</b>						
EU/AUS	466	NE [NE;NE]	439	NE [NE;NE]	27	NE [NE;NE]
US	25	NE [NE;NE]	22	NE [NE;NE]	3	NE [NE;NE]
Rest of the world	10	NE [NE;NE]	9	NE [NE;NE]	1	NE [NE;NE]
Quelle: (22).						
a: Ereignis: Tod.						
b: In Monaten.						
c: 2-seitiges 95%-KI.						
NE: nicht erreicht.						

**4.3.2.3.3.7.2 Objektive Ansprechrate – IRF bewertet (ORR/IRF) - Subgruppenanalyse**

Tabelle 4-143: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse

	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	38,5		42,9		30,3	
95%-KI <sup>a</sup> in %	[28,8;48,9]		[30,5;56,0]		[15,6;48,2]	
	n	Anzahl (%) Pat. mit Response	n	Anzahl (%) Pat. mit Response	n	Anzahl (%) Pat. mit Response
<b>Geschlecht</b>						
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)
<b>Alter</b>						
<65	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)
<b>ECOG</b>						
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
<b>Region</b>						
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)
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
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)

Quelle: (24, 102).  
a: 2-seitiges 95%-KI.  
BCC: Basalzellkarzinom; CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease.



Tabelle 4-144: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update

	<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=96)</b>		<b>laBCC (N=63)</b>		<b>smBCC (N=33)</b>	
Anzahl Pat. mit Response	54		38		16	
CR	20		20		0	
PR	34		18		16	
SD	29		15		14	
PD	8		6		2	
Responserate 95%-KI <sup>a</sup> in %	56,3 [45,7;66,4]		60,3 [47,2;71,7]		48,5 [30,8;66,2]	
	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	37	24 (64,9)	28	19 (67,9)	9	5 (55,6)
Männlich	59	30 (50,8)	35	19 (54,3)	24	11 (45,8)
<b>Alter</b>						
<65	52	35 (67,3)	33	24 (72,7)	19	11 (57,9)
≥65	44	19 (43,2)	30	14 (46,7)	14	5 (35,7)
<b>ECOG</b>						
0	61	36 (59,0)	48	30 (62,5)	13	6 (46,2)
1	32	18 (56,3)	13	8 (61,5)	19	10 (52,6)
2	3	0 (0,0)	2	0 (0,0)	1	0 (0,0)
<b>Region</b>						
EU/AUS	28	18 (64,3)	21	15 (71,4)	7	3 (42,9)
US	68	36 (52,9)	42	23 (54,8)	26	13 (50,0)
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
1	49	26 (53,1)	40	24 (60,0)	9	2 (22,2)
2	16	7 (43,8)	12	6 (50,0)	4	1 (25,0)
3	15	10 (66,7)	6	5 (83,3)	9	5 (55,6)
≥3	16	11 (68,8)	5	3 (60,0)	11	8 (72,7)
Quelle: (21). a: 2-seitiges 95%-KI. BCC: Basalzellkarzinom; CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease.						

Tabelle 4-145: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR/IRF) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten

	<b>501 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=464)</b>		<b>laBCC (N=437)</b>		<b>smBCC (N=27)</b>	
Anzahl Pat. mit Response	299		289		10	
CR	150		148		2	
PR	149		141		8	
SD	123		113		10	
PD	14		11		3	
Responserate	64,4		66,1		37,0	
95%-KI <sup>a</sup> in %	[60,0; 68,8]		[61,7; 70,6]		[20,2; 57,0]	
	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>	<b>n</b>	<b>Anzahl (%) Pat. mit Response</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	179	113 (63,1)	170	110 (64,7)	9	3 (33,3)
Männlich	285	186 (65,3)	267	179 (67,0)	18	7 (38,9)
<b>Alter</b>						
<65	170	118 (69,4)	155	111 (71,6)	15	7 (46,7)
≥65	294	181 (61,6)	282	178 (63,1)	12	3 (25,0)
<b>ECOG</b>						
0	280	194 (69,3)	269	188 (69,9)	11	6 (54,5)
1	123	75 (61,0)	113	71 (62,8)	10	4 (40,0)
2	60	30 (50,0)	54	30 (55,6)	6	0 (0,0)
<b>Region</b>						
EU/AUS	431	276 (64,0)	407	267 (65,6)	24	9 (37,5)
US	23	18 (78,3)	21	18 (85,7)	2	0 (0,0)
Rest of the world	10	5 (50,0)	9	4 (44,4)	1	1 (100,0)
Quelle: (22).						
a: 2-seitiges 95%-KI						
BCC: Basalzellkarzinom; CR: Complete Response; IRF: Independent Review Facility; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; SD: Stable Disease.						

## 4.3.2.3.3.7.3 Dauer des Ansprechens (DOR) - Subgruppenanalyse

Tabelle 4-146: Ergebnisse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens nach Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update

	<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=54)</b>		<b>laBCC (N=38)</b>		<b>smBCC (N=16)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	29 (53,7)		17 (44,7)		12 (75,0)	
# zensiert (%)	25 (46,3)		21 (55,3)		4 (25,0)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	16,13 [9,49;26,15]		26,15 [9,03;37,55]		14,75 [5,55;17,02]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	24	26,15 [14,75;37,55]	19	37,55 [20,27;37,55]	5	15,89 [14,72;NE]
Männlich	30	11,07 [7,43;16,82]	19	9,49 [7,43;29,04]	11	12,91 [3,71;25,17]
<b>Alter</b>						
<65	35	15,11 [7,62;29,04]	24	16,13 [7,49;NE]	11	14,75 [3,71;17,02]
≥65	19	20,27 [7,43;37,55]	14	37,55 [7,43;37,55]	5	15,77 [7,39;25,17]
<b>ECOG</b>						
0	36	20,27 [9,49;37,55]	30	26,15 [7,62;37,55]	6	16,82 [3,71;NE]
1	18	14,72 [7,39;25,17]	8	NE [7,39;NE]	10	14,72 [3,71; 25,17]
<b>Region</b>						
EU/AUS	18	26,15 [9,03;NE]	15	26,15 [7,49;NE]	3	14,75 [12,91;NE]
US	36	15,11 [7,49;20,27]	23	16,13 [7,49;NE]	13	14,72 [3,71;17,02]
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
1	26	20,27 [7,49;NE]	24	20,27 [7,49;NE]	2	15,11 [NE;NE]
2	7	26,84 [3,78;37,55]	6	16,13 [3,78;37,55]	1	NE [NE;NE]
3	10	14,72 [3,71;NE]	5	NE [7,62;NE]	5	5,65 [3,71;25,17]
≥3	11	14,75 [7,39;29,04]	3	18,23 [7,43;29,04]	8	14,75 [5,55;17,02]
Quelle: (21).						
a: Ereignis: Tod oder Progression.						
b: In Monaten.						
c: 2-seitiges 95%-KI.						
NE: nicht erreicht; nb: nicht berechenbar.						

Tabelle 4-147: Ergebnisse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens nach Prüfarzt-Bewertung (DOR/INV) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten

	<b>501 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=299)</b>		<b>laBCC (N=289)</b>		<b>smBCC (N=10)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	46 (15,4)		42 (14,5)		4 (40,0)	
# zensiert (%)	253 (84,6)		247 (85,5)		6 (60,0)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	22,74 [16,39;NE]		22,74 [16,39;NE]		13,93 [4,93;NE]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten) [95%-KI<sup>c</sup>]</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	113	16,79 [14,29;NE]	110	16,79 [14,29;NE]	3	NE [5,65;NE]
Männlich	186	22,74 [16,07;NE]	179	22,74 [16,07;NE]	7	13,93 [4,93;NE]
<b>Alter</b>						
<65	118	22,74 [14,88;NE]	111	22,74 [14,88;NE]	7	NE [4,93;NE]
≥65	181	16,79 [16,07;NE]	178	16,79 [16,07;NE]	3	13,93 [NE;NE]
<b>ECOG</b>						
0	194	22,74 [16,56;NE]	188	22,74 [16,56;NE]	6	NE [NE;NE]
1	75	NE [10,15;NE]	71	NE [10,15;NE]	4	5,29 [4,93;13,93]
2	30	14,88 [10,48;NE]	30	14,88 [10,48;NE]	--	--
<b>Region</b>						
EU/AUS	276	22,74 [16,07;NE]	267	22,74 [16,39;NE]	9	13,93 [4,93;NE]
US	18	NE [NE;NE]	18	NE [NE;NE]	--	--
Rest of the world	5	NE [NE;NE]	4	NE [NE;NE]	1	NE [NE;NE]
Quelle: (22). a: Ereignis: Tod oder Progression. b: In Monaten. c: 2-seitiges 95%-KI. NE: nicht erreicht; nb: nicht berechenbar.						

**4.3.2.3.3.7.4 Progressionsfreies Überleben - IRF bewertet (PFS/IRF) - Subgruppenanalyse**

Tabelle 4-148: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse final-konfirmatorische Analyse

	Final-konfirmatorische Analyse (Datenschnitt: 26. November 2010)					
	Gesamtpopulation (n=96)		laBCC (n=63)		smBCC (n=33)	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	48 (50,0)		33 (52,4)		15 (45,5)	
# zensiert (%)	48 (50,0)		30 (47,6)		18 (54,5)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	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)
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	18	9,23	15	9,23	3	NE
Männlich	30	9,49	18	11,53	12	9,23
<b>Alter</b>						
<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
<b>ECOG</b>						
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
<b>Region</b>						
EU/AUS	11	10,15	7	NE	4	8,76
US	37	9,23	26	9,23	11	9,46
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
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
Quellen: (24, 102). a: Ereignis: Tod oder Progression. b: In Monaten. c: 2-seitiges 95%-KI. NE: nicht erreicht; nb: nicht berechenbar.						

Tabelle 4-149: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 30-Monats-Update

	<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=96)</b>		<b>laBCC (N=63)</b>		<b>smBCC (N=33)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	58 (60,4)		34 (54,0)		24 (72,7)	
# zensiert (%)	38 (39,6)		29 (46,0)		9 (27,3)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	12,9 [9,46;17,97]		12,9 [10,22;27,96]		9,3 [7,39;16,59]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	37	22,51	28	27,96	9	16,59
Männlich	59	11,07	35	12,75	24	9,20
<b>Alter</b>						
<65	52	11,33	33	12,85	19	7,66
≥65	44	12,91	30	12,91	14	10,94
<b>ECOG</b>						
0	61	12,91	48	16,82	13	10,10
1	32	12,75	13	12,75	19	12,94
2	3	1,84	2	NE.	1	1,84
<b>Region</b>						
EU/AUS	28	11,01	21	27,96	7	13,83
US	68	20,60	42	11,33	26	9,26
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b>						
1	49	12,91	40	12,75	9	12,94
2	16	5,55	12	5,55	4	5,52
3	15	16,56	6	NE	9	8,35
≥3	16	11,01	5	11,01	11	13,83
Quellen: (15, 94).						
a: Ereignis: Tod oder Progression.						
b: In Monaten.						
c: 2-seitiges 95%-KI.						
NE: nicht erreicht.						

Tabelle 4-150: Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS/IRF) aus Studie MO25616 (STEVIE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 501 Patienten

	<b>501 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>					
	<b>Gesamtpopulation (N=501)</b>		<b>laBCC (N=470)</b>		<b>smBCC (N=31)</b>	
# Ereignis <sup>a</sup> (%)	118 (23,6)		100 (21,3)		18 (58,1)	
# zensiert (%)	382 (76,2)		369 (78,5)		13 (41,9)	
Mediane Zeit <sup>b</sup> 95%-KI <sup>c</sup>	20,30 [19,32;24,80]		21,65 [20,11;24,94]		14,78 [6,70;16,59]	
	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>	<b>n</b>	<b>Mediane Zeit (in Monaten)</b>
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	202	20,96	190	20,96	12	9,92
Männlich	299	20,21	280	24,48	19	15,15
<b>Alter</b>						
<65	193	24,48	176	24,48	17	9,92
≥65	308	20,11	294	20,11	14	15,15
<b>ECOG</b>						
0	308	21,65	295	24,48	13	15,15
1	130	NE	119	NE	11	6,90
2	62	15,84	55	15,84	7	5,65
<b>Region</b>						
EU/AUS	466	20,30	439	21,65	27	14,78
US	25	18,99	22	NE	3	18,99
Rest of the world	10	NE	9	NE	1	NE
Quellen: (22). a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI NE: nicht erreicht						

#### 4.3.2.3.3.7.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) - Subgruppenanalyse

Tabelle 4-151: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des SF-36 aus Studie SHH4476g (ERIVANCE, Wirksamkeitspopulation) – Subgruppenanalyse 12-Monats-Update

	<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
	<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
	<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 MCS</b>			

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Alle Patienten</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=93</b>	<b>n=63</b>	<b>n=30</b>
	Wert an W12 (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
		<b>n=82</b>	<b>n=54</b>	<b>n=28</b>
		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)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=75</b>	<b>n=51</b>	<b>n=24</b>
	Wert an W24 (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)
	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)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=33</b>	<b>n=22</b>	<b>n=11</b>	
Wert EoS (StD)	49,57 (11,57)	50,59 (11,73)	47,45 (11,14)	
	46,13 (14,87)	47,50 (14,51)	43,37 (15,90)	
Veränderung zu EoS (StD)	-3,54 (13,09)	-4,01 (14,31)	-2,6 (10,81)	
<b>Geschlecht</b> Weiblich	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=36</b>	<b>n=28</b>	<b>n=8</b>
	Wert an W12 (StD)	46,89 (12,95)	49,24 (12,54)	38,66 (11,48)
		<b>n=32</b>	<b>n=24</b>	<b>n=8</b>
		47,87 (15,08)	49,06 (15,83)	44,31 (12,81)
	Veränderung zu W12 (StD)	2,01 (12,05)	0,80 (11,06)	5,64 (14,85)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=30</b>	<b>n=23</b>	<b>n=7</b>
	Wert an W24 (StD)	46,89 (12,95)	49,24 (12,54)	38,66 (11,48)
	48,84 (14,20)	48,78 (15,31)	49,02 (10,74)	
Veränderung zu W24 (StD)	2,55 (13,15)	-0,25 (12,52)	11,74 (11,52)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=14</b>	<b>n=10</b>	<b>n=4</b>	
Wert EoS (StD)	46,89 (12,95)	49,24 (12,54)	38,66 (11,48)	
	43,17 (15,47)	44,37 (16,15)	40,15 (15,41)	
Veränderung zu EoS (StD)	-3,05 (11,62)	-5,31 (13,23)	2,60 (0,85)	



		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Geschlecht</b> Männlich	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=57</b> 51,27 (10,38)	<b>n=35</b> 51,66 (11,10)	<b>n=22</b> 50,65 (9,35)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=50</b> 53,72 (9,85)	<b>n=30</b> 53,91 (8,26)	<b>n=20</b> 53,44 (12,07)
	Veränderung zu W12 (StD)	2,32 (10,41)	1,6 (7,35)	3,39 (13,97)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=45</b> 51,27 (10,38)	<b>n=28</b> 51,66 (11,10)	<b>n=17</b> 50,65 (9,35)
	Wert an W24 (StD)	53,56 (9,23)	53,50 (10,40)	53,66 (7,20)
	Veränderung zu W24 (StD)	2,12 (6,74)	1,97 (6,53)	2,36 (7,28)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=19</b> 51,27 (10,38)	<b>n=12</b> 51,66 (11,10)	<b>n=7</b> 50,65 (9,35)
	Wert EoS (StD)	48,31 (14,43)	50,11 (13,11)	45,22 (17,08)
	Veränderung zu EoS (StD)	-3,91 (14,38)	-2,94 (15,65)	-5,57 (12,89)
	<b>Alter</b> <65	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=50</b> 47,62 (11,64)	<b>n=33</b> 48,43 (12,09)
Wert an W12 (StD)		<b>n=48</b> 52,08 (12,64)	<b>n=31</b> 51,09 (13,72)	<b>n=17</b> 53,88 (10,54)
Veränderung zu W12 (StD)		4,00 (11,74)	1,90 (10,10)	7,83 (13,77)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=45</b> 47,62 (11,64)	<b>n=30</b> 48,43 (12,09)	<b>n=15</b> 46,04 (10,90)
Wert an W24 (StD)		52,61 (10,72)	51,84 (11,98)	54,16 (7,76)
Veränderung zu W24 (StD)		3,89 (10,07)	2,58 (9,90)	6,52 (10,23)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=16</b> 47,62 (11,64)	<b>n=11</b> 48,43 (12,09)	<b>n=5</b> 46,04 (10,90)
Wert EoS (StD)		47,86 (13,53)	47,64 (13,33)	48,36 (15,55)
Veränderung zu EoS (StD)		-1,91 (9,41)	-1,78 (10,62)	-2,18 (7,06)

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Alter</b> ≥65	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=43</b> 51,85 (11,20)	<b>n=30</b> 52,96 (11,03)	<b>n=13</b> 49,29 (11,62)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=34</b> 50,54 (12,20)	<b>n=23</b> 52,65 (10,40)	<b>n=11</b> 46,12 (14,89)
	Veränderung zu W12 (StD)	-0,35 (9,47)	0,37 (7,69)	-1,84 (12,74)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=30</b> 51,85 (11,20)	<b>n=21</b> 52,96 (11,03)	<b>n=9</b> 49,29 (11,62)
	Wert an W24 (StD)	50,26 (12,92)	50,70 (14,46)	49,22 (9,01)
	Veränderung zu W24 (StD)	-0,11 (8,84)	-1,33 (9,03)	2,73 (8,17)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=17</b> 51,85 (11,20)	<b>n=11</b> 52,96 (11,03)	<b>n=6</b> 49,29 (11,62)
	Wert EoS (StD)	44,49 (16,26)	47,36 (16,25)	39,22 (16,32)
	Veränderung zu EoS (StD)	-5,08 (15,95)	-6,25 (17,50)	-2,95 (13,92)
<b>ECOG</b> 0	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=60</b> 52,26 (10,36)	<b>n=48</b> 52,04 (11,22)	<b>n=12</b> 53,14 (6,07)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=54</b> 52,66 (11,68)	<b>n=43</b> 52,16 (12,48)	<b>n=11</b> 54,59 (8,00)
	Veränderung zu W12 (StD)	0,25 (9,10)	-0,03 (9,17)	1,32 (9,18)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=51</b> 52,26 (10,36)	<b>n=40</b> 52,04 (11,22)	<b>n=11</b> 53,14 (6,07)
	Wert an W24 (StD)	52,76 (9,74)	52,01 (10,63)	55,49 (4,87)
	Veränderung zu W24 (StD)	0,47 (8,20)	-0,17 (8,43)	2,80 (7,12)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=24</b> 52,26 (10,36)	<b>n=18</b> 52,04 (11,22)	<b>n=6</b> 53,14 (6,07)
	Wert EoS (StD)	47,02 (14,26)	47,16 (14,37)	46,60 (15,26)
	Veränderung zu EoS (StD)	-5,21 (12,96)	-4,86 (13,19)	-6,26 (13,37)

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>ECOG 1</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=31</b> 44,20 (12,40)	<b>n=13</b> 44,96 (13,08)	<b>n=18</b> 43,66 (12,24)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=28</b> 49,09 (13,61)	<b>n=11</b> 50,16 (12,17)	<b>n=17</b> 48,4 (14,79)
	Veränderung zu W12 (StD)	5,96 (13,37)	6,22 (7,20)	5,79 (16,40)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=24</b> 44,20 (12,40)	<b>n=11</b> 44,96 (13,08)	<b>n=13</b> 43,66 (12,24)
	Wert an W24 (StD)	49,36 (14,84)	49,06 (19,69)	49,62 (9,94)
	Veränderung zu W24 (StD)	6,16 (11,68)	5,12 (12,85)	7,05 (11,05)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=8</b> 44,20 (12,40)	<b>n=3</b> 44,96 (13,08)	<b>n=5</b> 43,66 (12,24)
	Wert EoS (StD)	41,46 (16,69)	44,72 (18,34)	39,51 (17,51)
Veränderung zu EoS (StD)	-0,7 (13,03)	-4,87 (22,44)	1,80 (4,97)	
<b>ECOG 2</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=2</b> n.b.	<b>n=2</b> n.b.	<b>n=0</b>
	Wert an W12 (StD)	n.b.	n.b.	
	Veränderung zu W12 (StD)	n.b.	n.b.	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n.b.	n.b.	
	Wert an W24 (StD)	n.b.	n.b.	
	Veränderung zu W24 (StD)	n.b.	n.b.	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 52,31 (5,77)	<b>n=1</b> 52,31 (5,77)	<b>n=0</b>
	Wert EoS (StD)	62,06	62,06	
Veränderung zu EoS (StD)	13,83	13,83		

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Region</b>		<b>n=27</b>	<b>n=21</b>	<b>n=6</b>
EU/AUS	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	45,12 (13,25)	47,75 (11,93)	35,92 (14,58)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=23</b> 46,73 (16,35)	<b>n=17</b> 46,14 (17,02)	<b>n=6</b> 48,42 (15,63)
	Veränderung zu W12 (StD)	2,75 (14,05)	-0,69 (12,51)	12,5 (14,64)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=22</b> 45,12 (13,25)	<b>n=17</b> 47,75 (11,93)	<b>n=5</b> 35,92 (14,58)
	Wert an W24 (StD)	44,91 (16,81)	43,58 (17,73)	49,46 (13,88)
	Veränderung zu W24 (StD)	1,11 (13,55)	-1,95 (11,76)	11,53 (15,32)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=8</b> 45,12 (13,25)	<b>n=7</b> 47,75 (11,93)	<b>n=1</b> 35,92 (14,58)
	Wert EoS (StD)	37,21 (17,07)	39,75 (16,73)	19,48 (n. b.)
	Veränderung zu EoS (StD)	-9,33 (18,80)	-10,99 (19,66)	2,29 (n. b.)
<b>Region</b>		<b>n=66</b>	<b>n=42</b>	<b>n=24</b>
US	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	51,40 (10,38)	52,00 (11,50)	50,33 (8,19)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=59</b> 53,27 (10,07)	<b>n=37</b> 54,34 (8,55)	<b>n=22</b> 51,49 (12,21)
	Veränderung zu W12 (StD)	1,98 (9,70)	2,14 (7,06)	1,73 (13,21)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=53</b> 51,40 (10,38)	<b>n=34</b> 52,00 (11,50)	<b>n=19</b> 50,33 (8,19)
	Wert an W24 (StD)	54,48 (7,13)	55,27 (7,34)	53,06 (6,69)
	Veränderung zu W24 (StD)	2,78 (7,75)	2,43 (8,23)	3,41 (6,99)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=25</b> 51,40 (10,38)	<b>n=15</b> 52,00 (11,50)	<b>n=10</b> 50,33 (8,19)
	Wert EoS (StD)	48,98 (13,22)	51,12 (12,31)	45,76 (14,53)
	Veränderung zu EoS (StD)	-1,69 (10,52)	-0,76 (10,29)	-3,09 (11,27)

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 1	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=48</b> 49,08 (13,33)	<b>n=40</b> 50,17 (13,08)	<b>n=8</b> 43,58 (14,04)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=41</b> 50,41 (12,06)	<b>n=34</b> 51,07 (11,29)	<b>n=7</b> 47,19 (15,95)
	Veränderung zu W12 (StD)	2,16 (9,46)	1,33 (7,77)	6,18 (15,53)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=37</b> 49,08 (13,33)	<b>n=32</b> 50,17 (13,08)	<b>n=5</b> 43,58 (14,04)
	Wert an W24 (StD)	50,46 (12,18)	50,96 (12,39)	47,23 (11,37)
	Veränderung zu W24 (StD)	2,09 (9,78)	1,17 (9,75)	7,94 (8,69)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 49,08 (13,33)	<b>n=17</b> 50,17 (13,08)	<b>n=4</b> 43,58 (14,04)
Wert EoS (StD)	45,63 (15,52)	47,51 (15,11)	37,60 (16,78)	
Veränderung zu EoS (StD)	-2,25 (13,30)	-2,92 (14,67)	0,57 (4,31)	
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 2	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=16</b> 50,40 (10,73)	<b>n=12</b> 51,02 (9,43)	<b>n=4</b> 48,56 (15,60)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=13</b> 53,63 (10,63)	<b>n=9</b> 57,07 (3,61)	<b>n=4</b> 45,91 (17,39)
	Veränderung zu W12 (StD)	2,64 (14,29)	4,99 (8,10)	-2,64 (24,26)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=11</b> 50,40 (10,73)	<b>n=9</b> 51,02 (9,43)	<b>n=2</b> 48,56 (15,60)
	Wert an W24 (StD)	54,96 (10,30)	53,22 (10,61)	62,77 (3,21)
	Veränderung zu W24 (StD)	3,51 (8,46)	3,01 (8,72)	5,76 (9,72)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=3</b> 50,40 (10,73)	<b>n=3</b> 51,02 (9,43)	<b>n=0</b>
Wert EoS (StD)	41,90 (16,16)	41,90 (16,16)		
Veränderung zu EoS (StD)	-13,17 (16,51)	-13,17 (16,51)		

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 3	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=14</b> 48,98 (9,37)	<b>n=6</b> 47,52 (11,11)	<b>n=8</b> 50,08 (8,47)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=14</b> 48,75 (18,30)	<b>n=6</b> 44,22 (24,64)	<b>n=8</b> 52,15 (12,54)
	Veränderung zu W12 (StD)	-0,23 (13,20)	-3,29 (17,77)	2,07 (9,16)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=12</b> 48,98 (9,37)	<b>n=5</b> 47,52 (11,11)	<b>n=7</b> 50,08 (8,47)
	Wert an W24 (StD)	48,04 (15,14)	43,63 (22,81)	51,18 (6,74)
	Veränderung zu W24 (StD)	-0,73 (11,24)	-4,90 (14,73)	2,25 (7,87)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD) Wert EoS (StD)	<b>n=4</b> 48,98 (9,37) 39,26 (17,80)	<b>n=0</b>	<b>n=4</b> 50,08 (8,47) 39,26 (17,80)
Veränderung zu EoS (StD)	-7,83 (17,51)		-7,83 (17,51)	
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> ≥3	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=11</b> 49,97 (9,52)	<b>n=5</b> 56,53 (1,57)	<b>n=6</b> 44,51 (10,3)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=11</b> 56,09 (5,57)	<b>n=5</b> 55,89 (1,73)	<b>n=6</b> 56,25 (7,71)
	Veränderung zu W12 (StD)	6,12 (10,85)	-0,64 (2,40)	11,75 (12,14)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD) Wert an W24 (StD)	<b>n=11</b> 49,97 (9,52) 56,23 (6,02)	<b>n=5</b> 56,53 (1,57) 58,40 (2,60)	<b>n=6</b> 44,51 (10,03) 54,41 (7,63)
	Veränderung zu W24 (StD)	6,26 (10,52)	1,88 (2,58)	9,9 (13,44)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD) Wert EoS (StD)	<b>n=3</b> 49,97 (9,52) 55,8 (2,58)	<b>n=2</b> 56,53 (1,57) 55,80 (3,65)	<b>n=1</b> 44,51 (10,03) 55,79 (n.b.)
	Veränderung zu EoS (StD)	0,44 (1,14)	0,38 (1,61)	0,56 (n.b.)

		SHH4476g (ERIVANCE)		
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)
<b>SF-36 MCS</b>				
Quelle: (21).				
a: Ausgangswert der gesamten Population zu Therapiebeginn.				
b: Alle Angaben: Mittelwert (StD).				
EoS: Studienende oder frühzeitiger Abbruch; MCS: Mental Component Summary, nb.: nicht berechenbar; W12: Woche 12, W24: Woche 24.				

		SHH4476g (ERIVANCE)			
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>			
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)	
<b>SF-36 PCS</b>					
<b>Alle Patienten</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n=93 47,81 (9,91)	n=63 48,61 (9,65)	n=30 46,12 (10,39)	
	Wert an W12 (StD)	n=82 47,89 (9,69)	n=54 48,98 (8,91)	n=28 45,77 (10,89)	
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,25 (7,33)	-1,87 (6,98)	-0,05 (7,94)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n=75 47,81 (9,91)	n=51 48,61 (9,65)	n=24 46,12 (10,39)	
	Wert an W24 (StD)	47,52 (9,87)	47,99 (9,46)	46,53 (10,82)	
	Veränderung zu W24 (StD)	-1,9 (8,05)	-2,58 (8,15)	-0,46 (7,80)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n=33 47,81 (9,91)	n=22 48,61 (9,65)	n=11 46,12 (10,39)	
	Wert EoS (StD)	43,93 (11,43)	43,52 (11,44)	44,73 (11,92)	
	Veränderung zu EoS (StD)	-4,96 (10,99)	-4,63 (8,00)	-5,61 (15,84)	
	<b>Geschlecht</b> Weiblich	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n=36 47,04 (10,91)	n=28 46,66 (11,43)	n=8 48,34 (9,38)
		Wert an W12 (StD)	n=32 46,68 (9,85)	n=24 47,36 (10,22)	n=8 44,65 (8,93)
		Veränderung zu W12 (StD)	-2,42 (8,75)	-1,99 (9,10)	-3,69 (8,07)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		n=30 47,04 (10,91)	n=23 46,66 (11,43)	n=7 48,34 (9,38)	
	Wert an W24 (StD)	46,49 (11,02)	46,77 (11,48)	45,59 (10,16)	

		<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
		<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 PCS</b>				
	Veränderung zu W24 (StD)	-2,85 (9,39)	-2,27 (10,01)	-4,77 (7,29)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=14</b> 47,04 (10,91)	<b>n=10</b> 46,66 (11,43)	<b>n=4</b> 48,34 (9,38)
	Wert EoS (StD)	42,53 (10,24)	42,59 (11,70)	42,38 (6,63)
	Veränderung zu EoS (StD)	-3,06 (8,73)	-2,54 (7,42)	-4,37 (12,72)
<b>Geschlecht</b> Männlich	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=57</b> 48,29 (9,29)	<b>n=35</b> 50,17 (7,77)	<b>n=22</b> 45,31 (10,83)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=50</b> 48,66 (9,60)	<b>n=30</b> 50,29 (7,64)	<b>n=20</b> 46,23 (11,76)
	Veränderung zu W12 (StD)	-0,50 (6,23)	-1,77 (4,84)	1,40 (7,60)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=45</b> 48,29 (9,29)	<b>n=28</b> 50,17 (7,77)	<b>n=17</b> 45,31 (10,83)
	Wert an W24 (StD)	48,21 (9,08)	49,00 (7,50)	46,91 (11,37)
	Veränderung zu W24 (StD)	-1,26 (7,05)	-2,83 (6,41)	1,32 (7,49)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=19</b> 48,29 (9,29)	<b>n=12</b> 50,17 (7,77)	<b>n=7</b> 45,31 (10,83)
	Wert EoS (StD)	44,96 (12,40)	44,30 (11,67)	46,08 (14,45)
	Veränderung zu EoS (StD)	-6,35 (12,44)	-6,37 (8,36)	-6,32 (18,33)
	<b>Alter</b> <65	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=50</b> 48,89 (8,74)	<b>n=33</b> 50,45 (8,43)
Wert an W12 (StD)		<b>n=48</b> 49,62 (9,35)	<b>n=31</b> 50,16 (9,43)	<b>n=17</b> 48,64 (9,42)
Veränderung zu W12 (StD)		0,54 (7,11)	-0,69 (6,49)	2,79 (7,83)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=45</b> 48,89 (8,74)	<b>n=30</b> 50,45 (8,43)	<b>n=15</b> 45,85 (8,79)
Wert an W24 (StD)		49,09 (9,48)	49,51 (9,90)	48,26 (8,85)
Veränderung zu W24 (StD)		-0,48 (8,03)	-1,45 (7,92)	1,46 (8,16)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=16</b> 48,89 (8,74)	<b>n=11</b> 50,45 (8,43)	<b>n=5</b> 45,85 (8,79)
Wert EoS (StD)	47,01 (9,89)	46,46 (10,09)	48,21 (10,49)	



		<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
		<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 PCS</b>				
	Veränderung zu EoS (StD)	-2,03 (8,73)	-2,82 (7,22)	-0,27 (12,24)
<b>Alter ≥65</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=43</b> 46,55 (11,08)	<b>n=30</b> 46,58 (10,61)	<b>n=13</b> 46,47 (12,56)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=34</b> 45,44 (9,76)	<b>n=23</b> 47,40 (8,10)	<b>n=11</b> 41,34 (11,93)
	Veränderung zu W12 (StD)	-3,77 (6,96)	-3,45 (7,45)	-4,45 (6,09)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=30</b> 46,55 (11,08)	<b>n=21</b> 46,58 (10,61)	<b>n=9</b> 46,47 (12,56)
	Wert an W24 (StD)	<b>n=30</b> 45,17 (10,13)	<b>n=21</b> 45,84 (8,57)	<b>n=9</b> 43,63 (13,59)
	Veränderung zu W24 (StD)	-4,02 (7,72)	-4,18 (8,38)	-3,65 (6,32)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=17</b> 46,55 (11,08)	<b>n=11</b> 46,58 (10,61)	<b>n=6</b> 46,47 (12,56)
	Wert EoS (StD)	<b>n=17</b> 41,03 (12,29)	<b>n=11</b> 40,59 (12,41)	<b>n=6</b> 41,83 (13,18)
	Veränderung zu EoS (StD)	-7,72 (12,38)	-6,44 (8,67)	-10,06 (18,16)
	<b>ECOG 0</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=60</b> 51,50 (7,76)	<b>n=48</b> 51,00 (7,67)
Wert an W12 (StD)		<b>n=54</b> 51,22 (6,81)	<b>n=43</b> 50,88 (6,92)	<b>n=11</b> 52,56 (6,46)
Veränderung zu W12 (StD)		-1,31 (6,64)	-1,59 (6,24)	-0,24 (8,27)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=51</b> 51,50 (7,76)	<b>n=40</b> 51,00 (7,67)	<b>n=11</b> 53,54 (8,11)
Wert an W24 (StD)		<b>n=51</b> 49,50 (7,75)	<b>n=40</b> 49,75 (7,11)	<b>n=11</b> 48,62 (10,11)
Veränderung zu W24 (StD)		-2,88 (8,03)	-2,48 (8,44)	-4,33 (6,47)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=24</b> 51,50 (7,76)	<b>n=18</b> 51,00 (7,67)	<b>n=6</b> 53,54 (8,11)
Wert EoS (StD)		<b>n=24</b> 45,78 (11,24)	<b>n=18</b> 46,76 (9,68)	<b>n=6</b> 42,84 (15,79)
Veränderung zu EoS (StD)	-7,03 (10,98)	-4,78 (8,04)	-13,76 (16,17)	

		<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
		<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 PCS</b>				
<b>ECOG 1</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=31</b> 41,46 (10,12)	<b>n=13</b> 41,86 (12,11)	<b>n=18</b> 41,17 (8,76)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=28</b> 41,46 (11,20)	<b>n=11</b> 41,58 (12,01)	<b>n=17</b> 41,38 (11,03)
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,13 (8,63)	-2,97 (9,66)	0,07 (7,97)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=24</b> 41,46 (10,12)	<b>n=11</b> 41,86 (12,11)	<b>n=13</b> 41,17 (8,76)
	Wert an W24 (StD)	43,32 (12,48)	41,62 (13,93)	44,76 (11,49)
	Veränderung zu W24 (StD)	0,19 (7,83)	-2,93 (7,34)	2,82 (7,50)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=8</b> 41,46 (10,12)	<b>n=3</b> 41,86 (12,11)	<b>n=5</b> 41,17 (8,76)
	Wert EoS (StD)	40,79 (10,24)	30,44 (6,81)	47,00 (5,62)
Veränderung zu EoS (StD)	1,54 (9,60)	-2,84 (10,67)	4,16 (9,02)	
<b>ECOG 2</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=2</b> 35,29 (5,00)	<b>n=2</b> 35,29 (5,00)	<b>n=0</b>
	Wert an W12 (StD)			
	Veränderung zu W12 (StD)	n.b.	n.b.	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	n.b.	n.b.	
	Wert an W24 (StD)	n.b.	n.b.	
	Veränderung zu W24 (StD)	n.b.	n.b.	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 35,29 (5,00)	<b>n=1</b> 35,29 (5,00)		
Wert EoS (StD)	24,51	24,51		
Veränderung zu EoS (StD)	-7,24	-7,24		
<b>Region EU/AUS</b>	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=27</b> 47,10 (11,38)	<b>n=21</b> 47,64 (11,98)	<b>n=6</b> 45,19 (9,63)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=23</b> 47,95 (11,09)	<b>n=17</b> 48,76 (12,27)	<b>n=6</b> 45,63 (7,09)
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,67 (8,61)	-2,42 (9,65)	0,44 (4,60)

		<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
		<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 PCS</b>				
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=22</b> 47,10 (11,38)	<b>n=17</b> 47,64 (11,98)	<b>n=5</b> 45,19 (9,63)
	Wert an W24 (StD)	48,56 (11,13)	48,87 (11,82)	47,50 (9,46)
	Veränderung zu W24 (StD)	-0,11 (9,30)	-0,34 (10,53)	0,67 (3,14)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=8</b> 47,10 (11,38)	<b>n=7</b> 47,64 (11,98)	<b>n=1</b> 45,19 (9,63)
	Wert EoS (StD)	46,30 (11,64)	45,75 (12,47)	50,14 (n. b.)
	Veränderung zu EoS (StD)	-2,49 (6,79)	-2,58 (7,33)	-1,86 (n. b.)
<b>Region</b> US	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=66</b> 48,10 (9,32)	<b>n=42</b> 49,09 (8,37)	<b>n=24</b> 46,35 (10,75)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=59</b> 47,87 (9,19)	<b>n=37</b> 49,09 (7,07)	<b>n=22</b> 45,81 (11,85)
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,08 (6,83)	-1,61 (5,49)	-0,19 (8,71)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=53</b> 48,10 (9,32)	<b>n=34</b> 49,09 (8,37)	<b>n=19</b> 46,35 (10,75)
	Wert an W24 (StD)	47,10 (9,38)	47,56 (8,20)	46,27 (11,38)
	Veränderung zu W24 (StD)	-2,64 (7,43)	-3,69 (6,55)	-0,75 (8,66)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=25</b> 48,10 (9,32)	<b>n=15</b> 49,09 (8,37)	<b>n=10</b> 46,35 (10,75)
	Wert EoS (StD)	43,17 (11,49)	42,48 (11,23)	44,19 (12,42)
Veränderung zu EoS (StD)	-5,75 (12,03)	-5,59 (8,37)	-5,99 (16,65)	
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 1	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=48</b> 47,85 (8,73)	<b>n=40</b> 49,05 (8,41)	<b>n=8</b> 41,84 (8,22)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=41</b> 47,75 (9,19)	<b>n=34</b> 49,32 (8,04)	<b>n=7</b> 40,17 (11,25)
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,85 (7,77)	-1,80 (7,47)	-2,11 (9,76)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=37</b> 47,85 (8,73)	<b>n=32</b> 49,05 (8,41)	<b>n=5</b> 41,84 (8,22)
	Wert an W24 (StD)	47,98 (8,73)	48,28 (9,03)	46,08 (6,98)
	Veränderung zu W24 (StD)	-2,01 (8,51)	-2,61 (7,81)	1,83 (12,57)

		<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>		
		<b>12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (n=93)</b>	<b>laBCC (n=63)</b>	<b>smBCC (n=30)</b>
<b>SF-36 PCS</b>				
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 47,85 (8,73)	<b>n=17</b> 49,05 (8,41)	<b>n=4</b> 41,84 (8,22)
	Wert EoS (StD)	44,84 (10,24)	45,19 (11,05)	43,37 (6,60)
	Veränderung zu EoS (StD)	-3,99 (7,78)	-4,24 (6,62)	-2,94 (12,95)
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 2	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=16</b> 45,56 (12,70)	<b>n=12</b> 46,34 (13,73)	<b>n=4</b> 43,21 (10,30)
	Wert an W12 (StD)	<b>n=13</b> 47,14 (9,31)	<b>n=9</b> 48,63 (7,95)	<b>n=4</b> 43,80 (12,52)
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,84 (7,43)	-2,92 (6,62)	0,59 (9,62)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=11</b> 45,56 (12,70)	<b>n=9</b> 46,34 (13,73)	<b>n=2</b> 43,21 (10,30)
	Wert an W24 (StD)	48,82 (10,12)	49,24 (10,46)	46,89 (11,83)
	Veränderung zu W24 (StD)	-0,25 (10,43)	-0,68 (11,51)	1,71 (4,49)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=3</b> 45,56 (12,70)	<b>n=3</b> 46,34 (13,73)	<b>n=0</b>
	Wert EoS (StD)	31,74 (8,46)	31,74 (8,46)	
	Veränderung zu EoS (StD)	-6,14 (14,20)	-6,14 (14,20)	
	<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> 3	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=14</b> 46,65 (12,49)	<b>n=6</b> 47,05 (12,40)
Wert an W12 (StD)		<b>n=14</b> 47,05 (14,14)	<b>n=6</b> 47,17 (16,72)	<b>n=8</b> 46,96 (13,10)
Veränderung zu W12 (StD)		0,40 (7,43)	0,12 (7,16)	0,61 (8,11)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=12</b> 46,65 (12,49)	<b>n=5</b> 47,05 (12,40)	<b>n=7</b> 46,36 (13,40)
Wert an W24 (StD)		43,69 (13,89)	42,84 (14,44)	44,29 (14,62)
Veränderung zu W24 (StD)		-2,16 (8,32)	-5,03 (7,60)	-0,11 (8,76)
Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)		<b>n=4</b> 46,65 (12,49)	<b>n=0</b>	<b>n=4</b> 46,36 (13,40)
Wert EoS (StD)		37,25 (14,24)		37,25 (14,24)
Veränderung zu EoS (StD)		-11,70 (24,20)		-11,70 (24,20)

		SHH4476g (ERIVANCE)			
		12-Monats-Update (Datenschnitt: 28. November 2011) <sup>c</sup>			
		Gesamtpopulation (n=93)	laBCC (n=63)	smBCC (n=30)	
<b>SF-36 PCS</b>					
<b>Anzahl Läsionen zu Baseline</b> ≥3	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=11</b> 51,65 (6,94)	<b>n=5</b> 52,39 (2,05)	<b>n=6</b> 51,04 (9,60)	
	Wert an W12 (StD)	<b>n=11</b> 50,47 (5,7)	<b>n=5</b> 49,55 (6,14)	<b>n=6</b> 51,25 (5,76)	
	Veränderung zu W12 (StD)	-1,18 (6,56)	-2,84 (4,95)	0,21 (7,83)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=11</b> 51,65 (6,94)	<b>n=5</b> 52,39 (2,05)	<b>N=6</b> 51,04 (9,60)	
	Wert an W24 (StD)	48,05 (8,39)	49,06 (4,62)	47,22 (11,04)	
	Veränderung zu W24 (StD)	-3,6 (4,09)	-3,33 (4,25)	-3,82 (4,35)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=3</b> 51,65 (6,94)	<b>n=2</b> 52,39 (2,05)	<b>n=1</b> 51,04 (9,60)	
	Wert EoS (StD)	50,58 (10,84)	47,09 (12,71)	57,57 (n.b.)	
	Veränderung zu EoS (StD)	-4,77 (10,80)	-5,68 (15,11)	-2,95 (n.b.)	
	Quelle: (21).				
	a: Ausgangswert der gesamten Population zu Therapiebeginn.				
	b: Alle Angaben: Mittelwert (StD).				
EoS: Studienende oder frühzeitiger Abbruch; nb.: nicht berechenbar/nicht berichtet; PCS: Physical Component Summary; W12: Woche 12, W24: Woche 24.					

Tabelle 4-152: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des Skindex-16 aus Studie MO25616 (STEVIE, Sicherheitspopulation) – Subgruppenanalyse Datenschnitt 500 Patienten

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Symptome</b>				
<b>Alle Patienten</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=381</b> 22,8 (23,82)	<b>n=358</b> 22,9 (23,56)	<b>n=23</b> 22,3 (28,16)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=327</b> 22,7 (23,37)	<b>n=310</b> 22,7 (23,18)	<b>n=17</b> 22,8 (27,49)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	15,5 (19,88)	15,5 (19,42)	15,7 (27,7)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Symptome</b>				
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-7,2 (20,5)	-7,2 (20,42)	-7,1 (22,57)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=210</b> 22,7 (23,69)	<b>n=195</b> 22,3 (22,85)	<b>n=15</b> 27,2 (33,4)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	12,8 (19,69)	12,7 (18,9)	13,6 (28,97)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,9 (23,53)	-9,6 (23,11)	-13,6 (29,14)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=173</b> 21,4 (23,14)	<b>n=163</b> 21,4 (22,75)	<b>n=10</b> 21,7 (30,29)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	12,0 (20,66)	11,5 (20,16)	20,0 (27,69)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-9,3 (23,21)	-9,8 (23,31)	-1,7 (21,26)
<b>Geschlecht</b>		<b>n=150</b>	<b>n=140</b>	<b>n=10</b>
Weiblich	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	26,9 (25,84)	26,80 (25,68)	27,1 (29,54)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=129</b> 26,9 (26,04)	<b>n=124</b> 26,7 (26,18)	<b>n=5</b> 31,7 (24,4)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	16,3 (21,91)	16,8 (22,2)	5,8 (8,12)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,6 (22,21)	-10,0 (21,82)	-25,8 (29,08)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=82</b> 26,5 (25,06)	<b>n=76</b> 25,7 (24,34)	<b>n=6</b> 37,5 (33,54)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	13,2 (19,34)	13,9 (19,8)	4,2 (8,33)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-13,3 (25,72)	-11,7 (24,28)	-33,3 (36,8)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=71</b> 24,2 (25,32)	<b>n=67</b> 25,0 (25,72)	<b>n=4</b> 11,5 (13,34)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	10,0 (20,95)	10,4 (21,46)	3,1 (6,25)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-14,3 (24,42)	-14,6 (24,82)	-8,3 (17,68)
<b>Geschlecht</b>		<b>n=231</b>	<b>n=218</b>	<b>n=13</b>
Männlich	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	20,2 (22,08)	20,3 (21,78)	18,6 (27,67)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=198</b> 19,9 (21,06)	<b>n=186</b> 19,9 (20,56)	<b>n=12</b> 19,1 (28,84)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	14,9 (18,47)	14,6 (17,34)	19,8 (32,08)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,0 (19,02)	-5,3 (19,26)	0,7 (14,42)

		MO25616 (STEVIE)			
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>			
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)	
<b>Symptome</b>					
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=128</b> 20,2 (22,53)	<b>n=119</b> 20,2 (21,69)	<b>n=9</b> 20,4 (33,43)	
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	12,5 (19,99)	12,0 (18,34)	19,9 (36,25)	
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-7,7 (21,83)	-8,2 (22,32)	-0,5 (12,4)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=102</b> 19,4 (21,4)	<b>n=96</b> 18,8 (20,18)	<b>n=6</b> 28,5 (37,49)	
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	13,5 (20,44)	12,3 (19,27)	31,3 (31,26)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-5,9 (21,8)	-6,5 (21,69)	2,8 (23,81)	
<b>Alter</b> <65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=149</b> 20,8 (22,99)	<b>n=137</b> 21,0 (23,14)	<b>n=12</b> 18,8 (22,08)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=130</b> 20,9 (22,74)	<b>n=122</b> 20,5 (22,75)	<b>n=8</b> 26,6 (23,25)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	12,6 (18,74)	12,8 (19,12)	8,9 (11,67)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-8,3 (18,18)	-7,7 (17,62)	-17,7 (24,78)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=102</b> 20,5 (22,72)	<b>n=95</b> 20,0 (22,56)	<b>n=7</b> 27,4 (25,67)	
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	12,3 (20,41)	12,1 (20,35)	14,3 (22,68)	
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-8,2 (24,27)	-7,9 (23,83)	-13,1 (31,41)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=68</b> 19,5 (20,83)	<b>n=63</b> 20,0 (21,26)	<b>n=5</b> 14,2 (14,91)	
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	10,5 (17,64)	10,8 (18,2)	6,7 (7,57)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-9,1 (20,86)	-9,2 (21,36)	-7,5 (14,55)	
	<b>Alter</b> ≥65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=232</b> 24,2 (24,3)	<b>n=221</b> 24,1 (23,8)	<b>n=11</b> 26,1 (34,31)
		Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=197</b> 23,8 (23,76)	<b>n=188</b> 24,0 (23,4)	<b>n=9</b> 19,4 (31,8)
Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)		17,4 (20,42)	17,2 (19,48)	21,8 (36,43)	
Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)		-6,4 (21,91)	-6,9 (22,08)	2,3 (16,42)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)		<b>n=108</b> 24,7 (24,5)	<b>n=100</b> 24,6 (23,03)	<b>n=8</b> 27,1 (40,82)	
Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)		13,3 (19,08)	13,3 (17,49)	13,0 (35,18)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Symptome</b>				
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,4 (22,81)	-11,2 (22,39)	-14,1 (29,2)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=105</b> 22,6 (24,55)	<b>n=100</b> 22,2 (23,7)	<b>n=5</b> 29,2 (41,25)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	13,0 (22,42)	12,0 (21,37)	33,3 (34,99)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-9,5 (24,72)	-10,2 (24,55)	4,2 (26,84)
<b>ECOG 0</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=245</b> 21,8 (22,94)	<b>n=235</b> 21,8 (22,86)	<b>n=10</b> 22,5 (26,0)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=219</b> 21,8 (22,7)	<b>n=212</b> 21,8 (22,94)	<b>n=7</b> 20,2 (14,91)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	14,3 (18,74)	14,2 (18,58)	18,5 (24,52)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-7,4 (18,68)	-7,6 (18,6)	-1,8 (21,63)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=157</b> 22,3 (23,35)	<b>n=149</b> 22,2 (23,17)	<b>n=8</b> 25,0 (28,08)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	12,4 (18,46)	12,4 (18,36)	12,5 (21,59)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,9 (24,37)	-9,8 (24,02)	-12,5 (32,04)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=114</b> 21,0 (22,3)	<b>n=108</b> 21,4 (22,61)	<b>n=6</b> 13,9 (15,52)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	10,6 (18,19)	10,5 (18,41)	11,1 (14,83)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-10,4 (22,21)	-10,8 (22,51)	-2,8 (15,29)
<b>ECOG 1</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=96</b> 24,6 (25,27)	<b>n=87</b> 24,5 (24,11)	<b>n=9</b> 25,0 (36,5)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=82</b> 24,4 (24,64)	<b>n=74</b> 24,0 (23,14)	<b>n=8</b> 28,1 (37,71)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	17,5 (23,15)	17,5 (21,99)	17,2 (34,03)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-6,9 (22,28)	-6,5 (21,99)	-10,9 (26,16)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=41</b> 26,6 (27,08)	<b>n=36</b> 25,1 (23,85)	<b>n=5</b> 37,5 (46,77)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	15,5 (25,33)	14,8 (22,46)	20,8 (44,29)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,1 (22,04)	-10,3 (20,59)	-16,7 (33,2)



		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Symptome</b>				
		<b>n=44</b>	<b>n=41</b>	<b>n=3</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	21,7 (23,7)	20,5 (20,86)	37,5 (54,49)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	16,7 (27,03)	14,6 (25,4)	44,4 (39,60)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-5,0 (21,67)	-5,9 (20,87)	6,9 (33,94)
<b>ECOG</b> 2		<b>n=37</b>	<b>n=33</b>	<b>n=4</b>
	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	25,3 (26,42)	26,4 (27,53)	15,6 (12,44)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=23</b> 25,1 (26,31)	<b>n=21</b> 26,5 (26,97)	<b>n=2</b> 10,4 (14,73)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	19,9 (17,81)	21,8 (17,48)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,1 (29,96)	-4,6 (31,2)	-10,4 (14,73)
		<b>n=11</b>	<b>n=9</b>	<b>n=2</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	14,9 (10,36)	15,9 (10,04)	10,4 (14,73)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	8,0 (12,84)	9,7 (13,66)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-6,9 (17,12)	-6,2 (18,32)	-10,4 (14,73)
		<b>n=12</b>	<b>n=11</b>	<b>n=1</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	23,7 (31,49)	24,0 (33,01)	20,8 (n. b.)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	9,0 (15,27)	9,8 (15,73)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-14,7 (36,56)	-14,1 (38,29)	-20,8
<b>Region</b> EU/AUS		<b>n=358</b>	<b>n=337</b>	<b>n=21</b>
	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	22,6 (24,03)	22,4 (23,76)	24,4 (28,6)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=305</b> 22,3 (23,54)	<b>n=290</b> 22,1 (23,33)	<b>n=15</b> 25,8 (27,92)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	15,9 (20,19)	15,8 (19,7)	17,8 (28,93)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-6,4 (20,33)	-6,3 (20,17)	-8,1 (23,96)
		<b>n=193</b>	<b>n=180</b>	<b>n=13</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	22,4 (23,85)	21,7 (22,94)	31,4 (34,05)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	13,3 (20,23)	13,2 (19,37)	15,7 (30,72)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,0 (23,61)	-8,5 (23,03)	-15,7 (30,91)
		<b>n=165</b>	<b>n=155</b>	<b>n=10</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	21,0 (23,38)	21,0 (22,99)	21,7 (30,29)	
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	12,4 (21,04)	11,9 (20,56)	20,0 (27,69)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Symptome</b>				
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-8,6 (23,37)	-9,1 (23,49)	-1,7 (21,26)
<b>Region</b>		<b>n=22</b>	<b>n=20</b>	<b>n=2</b>
US	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	25,8 (19,61)	28,3 (18,66)	0,0 (0,00)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 25,8 (20,1)	<b>n=19</b> 28,5 (19,16)	<b>n=2</b> 0,0 (0,00)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	8,7 (13,81)	9,6 (14,24)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,1 (20,19)	-18,9 (20,43)	0,0 (0,00)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=17</b> 26,2 (22,09)	<b>n=15</b> 29,7 (21,12)	<b>n=2</b> 0,0 (0,00)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	6,6 (10,53)	7,5 (10,93)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-19,6 (20,72)	-22,2 (20,69)	0,0 (0,00)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=7</b> 24,4 (13,05)	<b>n=7</b> 24,4 (13,05)	<b>n=0</b>
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	3,0 (5,22)	3,0 (5,22)		
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-21,4 (12,6)	-21,4 (12,6)		
<b>Region</b>		<b>n=1</b>	<b>n=1</b>	<b>n=0</b>
Rest of the world	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	58,3 (n. b.)	58,3 (n. b.)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 58,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 58,3 (n. b.)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	20,8 (n. b.)	20,8 (n. b.)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-37,5 (n. b.)	-37,5 (n. b.)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=1</b> 58,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 58,3 (n. b.)	<b>n=0</b>
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	16,7 (n. b.)	16,7 (n. b.)		
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-41,7 (n. b.)	-41,7 (n. b.)		

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Emotion</b>				
<b>Alle Patienten</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=377</b> 47,7 (31,63)	<b>n=355</b> 48,3 (31,3)	<b>n=22</b> 37,3 (35,69)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=320</b> 49,1 (32,08)	<b>n=304</b> 49,4 (31,79)	<b>n=16</b> 43,8 (37,9)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	32,0 (30,77)	32,2 (30,74)	27,5 (31,98)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,1 (24,78)	-17,2 (24,68)	-16,2 (27,43)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=205</b> 49,9 (31,54)	<b>n=191</b> 50,3 (31,05)	<b>n=14</b> 44,7 (38,54)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	22,3 (25,42)	21,9 (24,96)	27,0 (31,75)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-27,7 (30,97)	-28,4 (30,37)	-17,7 (38,1)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=168</b> 47,9 (31,25)	<b>n=158</b> 48,5 (30,92)	<b>n=10</b> 37,6 (36,35)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	25,0 (29,34)	23,5 (28,64)	48,9 (31,52)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-22,9 (31,83)	-25,0 (30,91)	11,3 (27,41)
<b>Geschlecht</b> Weiblich	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=147</b> 52,7 (31,94)	<b>n=138</b> 53,0 (31,58)	<b>n=9</b> 48,1 (38,9)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=125</b> 55,1 (32,45)	<b>n=120</b> 54,5 (32,41)	<b>n=5</b> 70,5 (32,93)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	36,4 (31,97)	36,6 (32,08)	31,4 (32,18)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-18,7 (26,13)	-17,9 (25,59)	-39,0 (34,03)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=79</b> 57,3 (31,7)	<b>n=74</b> 57,2 (31,29)	<b>n=5</b> 59,5 (41,51)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	24,7 (28,55)	24,5 (28,77)	27,6 (27,9)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-32,6 (34,94)	-32,6 (33,16)	-31,9 (61,07)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=69</b> 48,3 (31,22)	<b>n=65</b> 49,4 (30,45)	<b>n=4</b> 31,0 (43,38)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	24,1 (27,94)	23,0 (28,0)	41,4 (23,36)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-24,2 (33,26)	-26,4 (32,07)	10,4 (37,74)

		MO25616 (STEVIE)			
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>			
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)	
<b>Emotion</b>					
<b>Geschlecht</b> Männlich	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=230</b> 44,5 (31,08)	<b>n=217</b> 45,4 (30,84)	<b>n=13</b> 29,9 (32,74)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=195</b> 45,3 (31,32)	<b>n=184</b> 46,1 (31,03)	<b>n=11</b> 31,6 (34,65)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	29,2 (29,72)	29,4 (29,58)	25,8 (33,30)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-16,1 (23,89)	-16,7 (24,14)	-5,8 (16,92)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=126</b> 45,3 (30,66)	<b>n=117</b> 46,0 (30,23)	<b>n=9</b> 36,5 (36,6)	
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	20,7 (23,23)	20,3 (22,19)	26,7 (35,33)	
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-24,6 (27,91)	-25,7 (28,29)	-9,8 (17,27)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=99</b> 47,6 (31,43)	<b>n=93</b> 47,9 (31,39)	<b>n=6</b> 42,1 (34,49)	
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	25,7 (30,40)	23,9 (29,22)	54,0 (37,21)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-21,9 (30,93)	-24,1 (30,22)	11,9 (22,28)	
	<b>Alter</b> <65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=147</b> 49,7 (31,62)	<b>n=135</b> 50,4 (31,03)	<b>n=12</b> 42,3 (38,45)
		Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=128</b> 51,5 (31,50)	<b>n=120</b> 50,9 (31,37)	<b>n=8</b> 60,4 (34,29)
Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)		32,3 (29,55)	32,1 (29,71)	34,8 (28,96)	
Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)		-19,2 (25,04)	-18,8 (24,42)	-25,6 (34,50)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)		<b>n=99</b> 50,7 (32,31)	<b>n=92</b> 49,3 (32,36)	<b>n=7</b> 68,4 (27,79)	
Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)		22,4 (25,25)	22,1 (25,34)	26,2 (25,64)	
Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)		-28,3 (30,98)	-27,2 (30,64)	-42,2 (34,69)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)		<b>n=67</b> 47,9 (30,96)	<b>n=62</b> 48,6 (30,3)	<b>n=5</b> 39,5 (41,36)	
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)		25,2 (26,91)	23,2 (26,3)	50,0 (23,93)	
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)		-22,7 (34,17)	-25,4 (33,12)	10,5 (32,32)	

		MO25616 (STEVIE)			
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>			
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)	
<b>Emotion</b>					
<b>Alter</b> ≥65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=230</b> 46,4 (31,63)	<b>n=220</b> 47,1 (31,48)	<b>n=10</b> 31,4 (33,08)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=192</b> 47,5 (32,44)	<b>n=184</b> 48,4 (32,11)	<b>n=8</b> 27,1 (35,59)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	31,8 (31,62)	32,3 (31,47)	20,2 (35,09)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-15,7 (24,57)	-16,1 (24,86)	-6,8 (14,87)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=106</b> 49,3 (30,93)	<b>n=99</b> 51,2 (29,91)	<b>n=7</b> 21,1 (33,80)	
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	22,2 (25,70)	21,8 (24,74)	27,9 (39,04)	
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-27,1 (31,09)	-29,5 (30,25)	6,8 (23,31)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=101</b> 47,8 (31,6)	<b>n=96</b> 48,5 (31,47)	<b>n=5</b> 35,7 (35,4)	
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	24,9 (30,98)	23,7 (30,19)	47,9 (40,74)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-22,9 (30,35)	-24,8 (29,57)	12,1 (25,37)	
	<b>ECOG</b> 0	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=242</b> 47,3 (31,94)	<b>n=233</b> 47,5 (31,7)	<b>n=9</b> 41,5 (39,29)
		Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=215</b> 49,1 (32,48)	<b>n=209</b> 48,9 (32,27)	<b>n=6</b> 53,6 (42,43)
Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)		31,0 (30,42)	30,8 (30,42)	38,9 (32,39)	
Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)		-18,0 (22,88)	-18,1 (22,98)	-14,7 (20,83)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)		<b>n=153</b> 49,9 (32,04)	<b>n=146</b> 49,9 (31,69)	<b>n=7</b> 48,0 (41,48)	
Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)		22,9 (25,02)	22,7 (25,07)	26,2 (25,64)	
Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)		-26,9 (29,18)	-27,2 (29,22)	-21,8 (30,07)	
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)		<b>n=110</b> 46,5 (31,58)	<b>n=104</b> 47,1 (31,19)	<b>n=6</b> 36,5 (39,57)	
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)		22,5 (27,69)	20,9 (27,00)	50,0 (27,27)	
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)		-24,0 (32,53)	-26,2 (31,48)	13,5 (29,38)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Emotion</b>				
<b>ECOG</b>				
1	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=96</b> 48,4 (31,3)	<b>n=87</b> 49,8 (30,44)	<b>n=9</b> 35,4 (38,31)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=81</b> 49,1 (31,43)	<b>n=73</b> 50,2 (30,57)	<b>n=8</b> 39,0 (39,35)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	34,6 (31,41)	35,8 (31,13)	24,4 (34,31)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-14,5 (29,91)	-14,4 (29,6)	-14,6 (34,82)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=40</b> 51,0 (30,87)	<b>n=35</b> 51,9 (29,21)	<b>n=5</b> 44,8 (44,52)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,6 (25,63)	16,6 (23,74)	24,3 (39,35)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-33,5 (36,09)	-35,3 (35,85)	-20,5 (39,14)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=43</b> 53,6 (29,39)	<b>n=40</b> 54,1 (29,07)	<b>n=3</b> 47,6 (40,05)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	32,7 (32,53)	30,7 (31,55)	60,3 (39,86)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-20,9 (33,18)	-23,4 (32,21)	12,7 (32,5)
2	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=36</b> 48,0 (30,52)	<b>n=32</b> 50,0 (30,64)	<b>n=4</b> 32,1 (28,07)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 49,1 (30,87)	<b>n=19</b> 50,8 (31,43)	<b>n=2</b> 33,3 (26,94)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	31,2 (32,17)	33,9 (32,68)	6,0 (8,42)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,9 (21,93)	-16,9 (22,46)	-27,4 (18,52)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=11</b> 51,7 (26,71)	<b>n=9</b> 55,8 (26,41)	<b>n=2</b> 33,3 (26,94)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	32,7 (28,95)	31,7 (26,49)	36,9 (52,19)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-19,0 (35,27)	-24,1 (24,81)	3,6 (79,13)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=12</b> 38,1 (31,44)	<b>n=11</b> 40,3 (32,02)	<b>n=1</b> 14,3 (n. b.)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	17,2 (24,32)	18,0 (25,34)	8,3 (n. b.)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-20,9 (20,7)	-22,3 (21,14)	-6 (n. b.)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Emotion</b>				
<b>Region</b>		<b>n=354</b>	<b>n=334</b>	<b>n=20</b>
EU/AUS	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	46,9 (31,62)	47,4 (31,28)	38,2 (36,6)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=298</b> 48,3 (32,09)	<b>n=284</b> 48,4 (31,79)	<b>n=14</b> 45,9 (39,11)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	32,2 (30,83)	32,2 (30,78)	30,6 (33,06)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-16,1 (24,65)	-16,2 (24,5)	-15,3 (28,49)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=188</b> 48,9 (31,34)	<b>n=176</b> 49,0 (30,8)	<b>n=12</b> 47,4 (39,96)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	22,7 (25,1)	22,1 (24,54)	31,5 (32,19)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-26,2 (30,82)	-26,9 (30,12)	-15,9 (39,85)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=160</b> 46,9 (31,46)	<b>n=150</b> 47,6 (31,15)	<b>n=10</b> 37,6 (36,35)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	24,7 (29,57)	23,1 (28,83)	48,9 (31,52)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-22,2 (31,92)	-24,4 (31,01)	11,3 (27,41)
<b>Region</b>		<b>n=22</b>	<b>n=20</b>	<b>n=2</b>
US	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	59,1 (30,08)	62,1 (28,85)	28,6 (33,67)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 59,2 (30,82)	<b>n=19</b> 62,4 (29,62)	<b>n=2</b> 28,6 (33,67)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	30,4 (31,04)	33,0 (31,52)	6,0 (8,42)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-28,8 (22,52)	-29,4 (22,88)	-22,6 (25,25)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=17</b> 61,6 (32,34)	<b>n=15</b> 66,0 (30,62)	<b>n=2</b> 28,6 (33,67)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,9 (29,23)	20,3 (30,41)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-43,7 (28,81)	-45,7 (28,81)	-28,6 (33,67)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=7</b> 64,3 (20,94)	<b>n=7</b> 64,3 (20,94)	<b>n=0</b>
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	31,0 (27,36)	31,0 (27,36)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-33,3 (30,12)	-33,3 (30,12)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Emotion</b>				
<b>Region</b>		<b>n=1</b>	<b>n=1</b>	<b>n=0</b>
Rest of the world	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	81,0 (n. b.)	81,0 (n. b.)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 81,0 (n. b.)	<b>n=1</b> 81,0 (n. b.)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	16,7 (n. b.)	16,7 (n. b.)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-64,3 (n. b.)	-64,3 (n. b.)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=1</b> 81,0 (n. b.)	<b>n=1</b> 81,0 (n. b.)		
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	28,6 (n. b.)	28,6 (n. b.)		
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-52,4 (n. b.)	-52,4 (n. b.)		

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
<b>Alle Patienten</b>		<b>n=379</b>	<b>n=358</b>	<b>n=21</b>
	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	28,0 (31,98)	28,0 (32,05)	28,7 (31,46)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=326</b> 28,1 (32,04)	<b>n=309</b> 28,0 (32,13)	<b>n=17</b> 29,8 (31,37)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	22,4 (29,93)	22,3 (29,72)	24,3 (34,48)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,7 (21,64)	-5,7 (21,84)	-5,5 (18,22)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=208</b> 28,5 (31,69)	<b>n=195</b> 28,1 (31,58)	<b>n=13</b> 34,6 (34,14)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	16,9 (24,35)	16,6 (24,17)	21,0 (27,67)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,6 (27,0)	-11,5 (26,82)	-13,6 (30,81)



		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
		<b>n=172</b>	<b>n=163</b>	<b>n=9</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	23,3 (29,56)	22,8 (29,32)	31,9 (34,44)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	15,7 (24,88)	14,9 (24,06)	30,7 (35,19)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-7,6 (23,7)	-8,0 (23,1)	-1,1 (33,91)
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich		<b>n=148</b>	<b>n=140</b>	<b>n=8</b>
	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	30,7 (34,13)	30,3 (34,11)	39,2 (35,62)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=128</b> 31,2 (34,8)	<b>n=123</b> 30,7 (34,78)	<b>n=5</b> 43,3 (37,04)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	25,3 (31,85)	25,3 (31,93)	24,0 (33,2)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,9 (24,69)	-5,4 (24,8)	-19,3 (19,06)
		<b>n=79</b>	<b>n=75</b>	<b>n=4</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	32,4 (35,13)	31,4 (34,99)	51,7 (36,97)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	16,9 (25,99)	17,2 (26,52)	10,8 (12,58)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-15,5 (29,21)	-14,2 (28,13)	-40,8 (42,11)
		<b>n=70</b>	<b>n=67</b>	<b>n=3</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	20,4 (29,16)	20,2 (28,79)	25,6 (44,26)	
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	11,8 (23,51)	11,9 (23,97)	10,0 (10,00)	
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-8,6 (21,08)	-8,3 (20,57)	-15,6 (35,95)	
Männlich		<b>n=231</b>	<b>n=218</b>	<b>n=13</b>
	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	26,3 (30,47)	26,5 (30,65)	22,3 (28,13)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=198</b> 26,1 (30,05)	<b>n=186</b> 26,2 (30,21)	<b>n=12</b> 24,2 (28,54)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	20,6 (28,55)	20,3 (28,07)	24,4 (36,44)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,5 (19,49)	-5,9 (19,72)	0,3 (15,07)
		<b>n=129</b>	<b>n=120</b>	<b>n=9</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	26,2 (29,29)	26,1 (29,22)	27,0 (32,03)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	16,9 (23,39)	16,3 (22,68)	25,6 (31,84)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,3 (25,38)	-9,8 (25,94)	-1,5 (14,92)
		<b>n=102</b>	<b>n=96</b>	<b>n=6</b>
Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	25,3 (29,81)	24,7 (29,69)	35,0 (32,85)	
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	18,4 (25,54)	16,9 (24,02)	41,1 (39,42)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-6,9 (25,41)	-7,7 (24,81)	6,1 (33,69)
<b>Alter</b> <65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=148</b> 30,0 (30,94)	<b>n=137</b> 29,4 (30,89)	<b>n=11</b> 38,2 (31,95)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=130</b> 30,6 (31,1)	<b>n=122</b> 29,3 (30,93)	<b>n=8</b> 50,0 (28,89)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	23,1 (28,47)	22,2 (28,03)	35,8 (33,98)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-7,5 (22,98)	-7,1 (23,18)	-14,2 (19,74)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=101</b> 32,2 (31,81)	<b>n=95</b> 30,4 (31,54)	<b>n=6</b> 61,7 (20,63)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,9 (24,71)	17,4 (24,51)	26,1 (28,86)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-14,3 (29,59)	-13,0 (28,99)	-35,6 (33,64)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=67</b> 25,3 (28,08)	<b>n=63</b> 23,9 (27,02)	<b>n=4</b> 47,5 (39,57)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	14,5 (21,07)	14,0 (20,85)	22,5 (26,30)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-10,7 (25,08)	-9,8 (24,89)	-25,0 (27,42)
<b>Alter</b> ≥65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=231</b> 26,7 (32,63)	<b>n=221</b> 27,1 (32,80)	<b>n=10</b> 18,3 (28,90)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=196</b> 26,4 (32,62)	<b>n=187</b> 27,1 (32,94)	<b>n=9</b> 11,9 (21,61)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	22,0 (30,93)	22,3 (30,85)	14,1 (33,41)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-4,5 (20,69)	-4,8 (20,94)	2,2 (13,44)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=107</b> 25,0 (31,33)	<b>n=100</b> 26,0 (31,62)	<b>n=7</b> 11,4 (24,86)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	16,0 (24,08)	15,9 (23,94)	16,7 (28,09)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,1 (24,18)	-10,1 (24,63)	5,2 (7,66)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=105</b> 22,1 (30,53)	<b>n=100</b> 22,2 (30,80)	<b>n=5</b> 19,3 (27,53)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	16,4 (27,10)	15,4 (25,96)	37,3 (42,84)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-5,6 (22,66)	-6,8 (21,94)	18,0 (26,62)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
<b>ECOG 0</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=243</b> 27,8 (32,40)	<b>n=235</b> 27,4 (32,24)	<b>n=8</b> 37,5 (38,04)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=219</b> 28,7 (32,86)	<b>n=212</b> 28,3 (32,69)	<b>n=7</b> 42,9 (37,68)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	21,9 (29,24)	21,2 (28,97)	41,0 (33,21)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-6,9 (21,65)	-7,0 (21,89)	-1,9 (12,3)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=155</b> 28,3 (31,98)	<b>n=149</b> 27,5 (31,57)	<b>n=6</b> 47,2 (39,29)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	18,0 (25,42)	17,7 (25,29)	24,4 (30,23)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,3 (26,73)	-9,8 (26,27)	-22,8 (37,2)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=113</b> 23,9 (30,13)	<b>n=108</b> 23,4 (29,66)	<b>n=5</b> 35,3 (41,41)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	15,5 (23,98)	14,7 (23,26)	34,0 (34,35)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-8,4 (24,97)	-8,7 (24,02)	-1,3 (44,32)
<b>ECOG 1</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=96</b> 27,4 (30,96)	<b>n=87</b> 28,0 (31,66)	<b>n=9</b> 21,1 (23,75)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=82</b> 25,9 (29,99)	<b>n=74</b> 26,4 (30,56)	<b>n=8</b> 21,3 (25,38)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	22,9 (31,35)	24,1 (30,95)	12,5 (35,36)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-3,0 (23,6)	-2,4 (23,59)	-8,8 (24,43)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=41</b> 29,3 (31,17)	<b>n=36</b> 29,8 (31,65)	<b>n=5</b> 26,0 (30,59)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	12,4 (20,53)	11,5 (18,66)	19,3 (33,2)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-16,9 (28,81)	-18,3 (29,37)	-6,7 (24,61)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=44</b> 22,6 (28,36)	<b>n=41</b> 21,5 (28,48)	<b>n=3</b> 36,7 (27,28)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	17,6 (27,91)	16,3 (26,61)	35,6 (45,38)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-5,0 (22,5)	-5,2 (22,57)	-1,1 (25,89)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
<b>ECOG</b> 2	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=37</b> 30,7 (32,47)	<b>n=33</b> 31,0 (32,56)	<b>n=4</b> 28,3 (36,57)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=22</b> 28,8 (32,20)	<b>n=20</b> 29,8 (33,13)	<b>n=2</b> 18,3 (25,93)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	24,4 (32,14)	25,5 (33,3)	13,3 (18,86)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-4,4 (13,7)	-4,3 (14,31)	-5,0 (7,07)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=11</b> 31,5 (32,67)	<b>n=9</b> 34,4 (34,6)	<b>n=2</b> 18,3 (25,93)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	19,7 (22,28)	20,7 (24,65)	15,0 (7,07)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,8 (24,87)	-13,7 (24,8)	-3,3 (33,00)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=12</b> 17,5 (29,10)	<b>n=11</b> 19,1 (29,97)	<b>n=1</b> 0,0 (0,00)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	5,6 (12,34)	6,1 (12,81)	0,0 (0,00)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-11,9 (17,95)	-13,0 (18,41)	0,0 (0,00)
<b>Region</b> EU/AUS	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=356</b> 27,9 (32,02)	<b>n=337</b> 27,8 (32,05)	<b>n=19</b> 29,8 (32,38)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=304</b> 27,9 (32,05)	<b>n=289</b> 27,8 (32,08)	<b>n=15</b> 31,3 (32,48)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	22,6 (30,32)	22,5 (30,05)	25,8 (36,24)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-5,3 (21,68)	-5,3 (21,83)	-5,6 (19,38)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=191</b> 28,0 (31,47)	<b>n=180</b> 27,4 (31,22)	<b>n=11</b> 37,6 (35,62)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,4 (24,65)	17,0 (24,38)	23,9 (29,2)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,6 (26,74)	-10,5 (26,4)	-13,6 (33,21)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=164</b> 23,6 (30,03)	<b>n=155</b> 23,2 (29,81)	<b>n=9</b> <b>31,9 (34,44)</b>
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	15,8 (25,07)	15,0 (24,23)	<b>30,7 (35,19)</b>
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-7,8 (23,86)	-8,2 (23,24)	-1,1 (33,91)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Funktion</b>				
<b>Region</b>		<b>n=22</b>	<b>n=20</b>	<b>n=2</b>
US	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	29,5 (32,73)	30,7 (33,68)	18,3 (25,93)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 30,3 (33,33)	<b>n=19</b> 31,6 (34,34)	<b>n=2</b> 18,3 (25,93)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	19,8 (24,60)	20,5 (25,44)	13,3 (18,86)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,5 (21,27)	-11,1 (22,28)	<b>-5,0 (7,07)</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=17</b> 34,5 (34,54)	<b>n=15</b> 36,7 (35,68)	<b>n=2</b> 18,3 (25,93)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	11,8 (20,59)	12,7 (21,76)	5,0 (7,07)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-22,7 (28,24)	-24,0 (29,53)	-13,3 (18,86)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=7</b> 15,7 (18,23)	<b>n=7</b> 15,7 (18,23)	<b>n=0</b>
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	14,8 (22,92)	14,8 (22,92)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-1,0 (20,97)	-1,0 (20,97)	
<b>Region</b>		<b>n=1</b>	<b>n=1</b>	<b>n=0</b>
Rest of the world	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	23,3 (n. b.)	23,3 (n. b.)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 23,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 23,3 (n. b.)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	3,3 (n. b.)	3,3 (n. b.)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-20,0 (n. b.)	-20,0 (n. b.)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=1</b> 23,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 23,3 (n. b.)	
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	0,0 (n. b.)	0,0 (n. b.)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-23,3 (n. b.)	-23,3 (n. b.)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Gesamt</b>				
<b>Alle Patienten</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=381</b> 35,2 (25,54)	<b>n=359</b> 35,5 (25,31)	<b>n=22</b> 29,8 (29,22)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=327</b> 35,8 (25,6)	<b>n=310</b> 35,9 (25,39)	<b>n=17</b> 34,0 (30,02)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	24,8 (24,93)	24,8 (24,74)	24,0 (29,01)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,0 (17,96)	-11,1 (17,82)	-10,0 (20,86)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=210</b> 36,2 (25,19)	<b>n=196</b> 36,3 (24,68)	<b>n=14</b> 35,5 (32,67)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	18,0 (20,49)	17,8 (19,95)	21,6 (27,66)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-18,2 (21,96)	-18,5 (21,54)	-13,9 (27,86)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=172</b> 33,4 (23,76)	<b>n=162</b> 33,5 (23,3)	<b>n=10</b> 31,0 (31,76)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	18,8 (22,66)	17,7 (21,93)	36,2 (28,14)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-14,6 (21,88)	-15,8 (21,2)	5,2 (24,23)
<b>Geschlecht Weiblich</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=149</b> 39,1 (26,82)	<b>n=140</b> 39,2 (26,67)	<b>n=9</b> 37,3 (30,65)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=128</b> 40,3 (27,40)	<b>n=123</b> 39,8 (27,4)	<b>n=5</b> 52,3 (27,14)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	27,7 (26,29)	27,9 (26,42)	22,7 (24,7)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-12,7 (19,9)	-12,0 (19,38)	-29,6 (27,29)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=81</b> 41,2 (26,53)	<b>n=76</b> 40,9 (26,23)	<b>n=5</b> 46,3 (33,68)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	19,2 (22,02)	19,4 (22,46)	16,0 (15,00)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-22,1 (24,15)	-21,5 (22,88)	-30,3 (41,92)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=71</b> 33,3 (23,77)	<b>n=67</b> 33,9 (23,29)	<b>n=4</b> 22,8 (33,09)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	16,8 (21,76)	16,4 (22,13)	24,0 (14,21)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-16,4 (21,53)	-17,5 (20,69)	1,3 (30,99)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Gesamt</b>				
<b>Geschlecht</b> Männlich	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=232</b> 32,7 (24,43)	<b>n=219</b> 33,2 (24,17)	<b>n=13</b> 24,7 (28,23)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=199</b> 32,9 (24,00)	<b>n=187</b> 33,3 (23,69)	<b>n=12</b> 26,4 (28,77)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	22,9 (23,89)	22,8 (23,42)	24,6 (31,64)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,0 (16,56)	-10,5 (16,75)	-1,8 (10,7)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=129</b> 33,0 (23,88)	<b>n=120</b> 33,3 (23,27)	<b>n=9</b> 29,5 (32,46)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,3 (19,53)	16,8 (18,22)	24,7 (33,18)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-15,7 (20,19)	-16,5 (20,5)	-4,9 (11,11)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=101</b> 33,5 (23,87)	<b>n=95</b> 33,3 (23,43)	<b>n=6</b> 36,5 (32,68)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	20,1 (23,28)	18,6 (21,87)	44,3 (33,27)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-13,3 (22,13)	-14,7 (21,59)	7,8 (21,45)
<b>Alter</b> <65	Screening	<b>n=149</b>	<b>n=137</b>	<b>n=12</b>
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> (StD)	36,2 (25,2)	36,3 (24,85)	34,2 (30,16)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=130</b>	<b>n=122</b>	<b>n=8</b>
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	37,2 (25,18)	36,4 (25,02)	48,7 (26,54)
		24,3 (24,31)	24,0 (24,38)	28,6 (24,34)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-12,9 (18,04)	-12,4 (17,55)	-20,1 (24,72)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=102</b> 37,3 (25,75)	<b>n=95</b> 36,1 (25,57)	<b>n=7</b> 53,5 (24,29)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	18,3 (20,64)	18,0 (20,53)	22,0 (23,49)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-19,0 (23,99)	-18,1 (23,48)	-31,5 (29,22)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=68</b> 33,8 (23,17)	<b>n=63</b> 33,8 (22,54)	<b>n=5</b> 33,0 (33,46)
Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	18,1 (19,21)	17,1 (19,04)	31,5 (17,94)	
Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-15,6 (23,55)	-16,7 (23,09)	-1,5 (27,55)	

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Gesamt</b>				
<b>Alter</b> ≥65	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=232</b> 34,6 (25,8)	<b>n=222</b> 35,0 (25,64)	<b>n=10</b> 24,6 (28,71)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=197</b> 34,9 (25,89)	<b>n=188</b> 35,6 (25,68)	<b>n=9</b> 20,9 (27,9)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	25,1 (25,38)	25,3 (25,02)	19,9 (33,53)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,8 (17,84)	-10,2 (17,99)	-1,0 (11,99)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=108</b> 35,2 (24,73)	<b>n=101</b> 36,4 (23,94)	<b>n=7</b> 17,6 (31,15)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	17,8 (20,44)	17,6 (19,49)	21,1 (33,25)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,4 (19,94)	-18,8 (19,64)	3,6 (10,6)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=104</b> 33,2 (24,25)	<b>n=99</b> 33,4 (23,88)	<b>n=5</b> 29,0 (33,75)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	19,2 (24,73)	18,1 (23,67)	40,9 (37,47)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-14,0 (20,8)	-15,3 (20,02)	11,9 (21,19)
<b>ECOG</b> 0	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=245</b> 34,6 (25,43)	<b>n=236</b> 34,7 (25,23)	<b>n=9</b> 32,7 (31,8)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=220</b> 35,7 (25,84)	<b>n=213</b> 35,5 (25,71)	<b>n=7</b> 40,9 (31,41)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	23,9 (24,25)	23,5 (24,20)	34,8 (25,18)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-11,8 (16,91)	-12,0 (16,94)	-6,1 (16,27)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=157</b> 35,8 (25,37)	<b>n=150</b> 35,7 (25,06)	<b>n=7</b> 38,0 (33,67)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	18,5 (20,70)	18,3 (20,62)	21,6 (23,93)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,3 (21,74)	-17,4 (21,67)	-16,4 (24,88)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=113</b> 32,9 (23,90)	<b>n=107</b> 33,2 (23,51)	<b>n=6</b> 28,9 (32,61)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	17,4 (20,81)	16,3 (20,35)	35,4 (22,64)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-15,6 (22,7)	-16,8 (21,89)	6,5 (27,63)



		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Gesamt</b>				
<b>ECOG 1</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=96</b> 35,8 (26,08)	<b>n=87</b> 36,6 (25,53)	<b>n=9</b> 28,4 (31,58)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=82</b> 35,6 (25,52)	<b>n=74</b> 36,2 (24,82)	<b>n=8</b> 30,7 (32,89)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	26,7 (26,51)	27,5 (25,76)	18,9 (33,69)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-9,0 (21,09)	-8,7 (20,55)	-11,8 (27,04)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=41</b> 38,5 (25,83)	<b>n=36</b> 38,7 (24,04)	<b>n=5</b> 37,1 (40,13)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	15,4 (20,20)	14,5 (17,08)	21,9 (38,34)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-23,1 (22,83)	-24,2 (21,48)	-15,2 (32,95)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=44</b> 35,5 (23,39)	<b>n=41</b> 35,0 (22,58)	<b>n=3</b> 41,7 (38,79)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	23,6 (26,81)	21,8 (25,43)	48,6 (38,84)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-11,9 (21,36)	-13,3 (20,74)	6,9 (25,20)
<b>ECOG 2</b>	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=37</b> 37,0 (25,11)	<b>n=33</b> 38,2 (25,32)	<b>n=4</b> 26,8 (24,05)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=22</b> 37,1 (23,86)	<b>n=20</b> 38,5 (24,33)	<b>n=2</b> 22,9 (16,2)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	26,3 (25,65)	28,3 (26,03)	6,8 (9,58)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,7 (15,68)	-10,2 (16,31)	-16,1 (6,63)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=11</b> 36,3 (20,02)	<b>n=9</b> 39,3 (20,33)	<b>n=2</b> 22,9 (16,20)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	22,4 (19,53)	22,8 (19,94)	20,8 (25,04)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-13,9 (21,16)	-16,5 (17,45)	-2,1 (41,25)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=12</b> 28,2 (22,88)	<b>n=11</b> 29,7 (23,36)	<b>n=1</b> 11,5 (n. b.)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	11,5 (16,37)	12,2 (16,96)	3,3 (n. b.)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-16,7 (16,34)	-17,5 (16,90)	-8,1 (n. b.)

		MO25616 (STEVIE)		
		500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013) <sup>c</sup>		
		Gesamtpopulation (N=500)	laBCC (N=469)	smBCC (N=31)
<b>Gesamt</b>				
<b>Region</b>		<b>n=358</b>	<b>n=338</b>	<b>n=20</b>
EU/AUS	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	34,8 (25,54)	35,0 (25,28)	31,0 (30,01)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=305</b> 35,3 (25,56)	<b>n=290</b> 35,3 (25,32)	<b>n=15</b> 36,1 (30,86)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	25,0 (25,1)	25,0 (24,87)	26,3 (30,12)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-10,3 (17,75)	-10,3 (17,54)	-9,8 (22,00)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=193</b> 35,5 (24,91)	<b>n=181</b> 35,3 (24,3)	<b>n=12</b> 38,4 (33,92)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	18,5 (20,43)	18,0 (19,81)	24,9 (28,62)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-17,0 (21,63)	-17,3 (21,08)	-13,5 (29,62)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=164</b> 33,0 (24,12)	<b>n=154</b> 33,1 (23,67)	<b>n=10</b> 31,0 (31,76)
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	18,8 (22,94)	17,7 (22,2)	36,2 (28,14)
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-14,2 (22,00)	-15,5 (21,33)	5,2 (24,23)
<b>Region</b>		<b>n=22</b>	<b>n=20</b>	<b>n=2</b>
US	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	41,6 (25,52)	43,9 (25,09)	18,2 (22,83)
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=21</b> 41,9 (26,12)	<b>n=19</b> 44,4 (25,69)	<b>n=2</b> 18,2 (22,83)
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	21,7 (23,16)	23,2 (23,74)	6,8 (9,58)
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-20,2 (17,9)	-21,1 (18,36)	-11,5 (13,26)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=17</b> 44,4 (27,73)	<b>n=15</b> 47,9 (27,03)	<b>n=2</b> 18,2 (22,83)
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)	13,2 (21,15)	14,7 (22,12)	1,6 (2,21)
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)	-31,2 (22,15)	-33,1 (22,27)	-16,7 (20,62)
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=7</b> 39,1 (12,23)	<b>n=7</b> 39,1 (12,23)	<b>n=0</b>
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	18,9 (18,33)	18,9 (18,33)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-20,2 (18,31)	-20,2 (18,31)	

		<b>MO25616 (STEVIE)</b>		
		<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)<sup>c</sup></b>		
		<b>Gesamtpopulation (N=500)</b>	<b>laBCC (N=469)</b>	<b>smBCC (N=31)</b>
<b>Gesamt</b>				
<b>Region</b>		<b>n=1</b>	<b>n=1</b>	<b>n=0</b>
Rest of the world	Ausgangswert Screening <sup>a,b</sup> (StD)	57,3 (n. b.)	57,3 (n. b.)	
	Ausgangswert C2D1 <sup>a,b</sup> (StD)	<b>n=1</b> 57,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 57,3 (n. b.)	
	Wert an C2D1 <sup>a</sup> (StD)	13,5 (n. b.)	13,5 (n. b.)	
	Veränderung zu C2D1 <sup>a</sup> (StD)	-43,8 (n. b.)	-43,8 (n. b.)	
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> C7D1 (StD)	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>
	Wert an C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Veränderung zu C7D1 <sup>a</sup> (StD)			
	Ausgangswert <sup>a,b</sup> EoT (StD)	<b>n=1</b> 57,3 (n. b.)	<b>n=1</b> 57,3 (n. b.)	<b>n=0</b>
	Wert zu EoT <sup>a</sup> (StD)	16,7 (n. b.)	16,7 (n. b.)	
	Veränderung zu EoT <sup>a</sup> (StD)	-40,6 (n. b.)	-40,6 (n. b.)	
Quelle: (22).				
a: Alle Angaben: Mittelwert (StD).				
b: Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch in die Berechnung des Wertes an C2D1 bzw. C7D1 bzw. EoT einbezogen wurden.				
C2D1: Zyklus 2, Tag 1 (nach ca. 1 Monat Behandlung); C7D1: Zyklus 7, Tag 1 (nach ca. 6 Monaten Behandlung), EoT: Therapieende; EU/AUS: Europa & Australien; nb: nicht berechenbar/nicht berichtet; StD: Standardabweichung.				

**4.3.2.3.3.7.6 Unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalyse**

Tabelle 4-153: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für *All treated*-Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update)

SHH4476g (ERIVANCE)																		
	Final – konfirmatorische Analyse <sup>a</sup> (Datenschnitt: 26. November 2010)						18-Monats-Update <sup>b</sup> (Datenschnitt: 29. Mai 2012)						30-Monats-Update <sup>c</sup> (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					
	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)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>																		
	104 (100)		71 (100)		33 (100)		104 (100)		71 (100)		33 (100)		104 (100)		71 (100)		33 (100)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse</b>																		
<b>Geschlecht</b>																		
weiblich	41	41 (100)	32	32 (100)	9	9 (100)	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)	63	63 (100)	39	39 (100)	24	24 (100)
<b>Alter</b>																		
<65	57	57 (100)	38	38 (100)	19	19 (100)	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)	47	47 (100)	33	33 (100)	14	14 (100)
<b>ECOG</b>																		
0	64	64 (100)	51	51 (100)	13	13 (100)	64	64 (100)	51	51 (100)	13	13 (100)	64	64 (100)	51	51 (100)	13	13 (100)
1 (oder 2) <sup>d</sup>	40	40 (100)	20	20 (100)	20	20 (100)	40	40 (100)	20	20 (100)	20	20 (100)	34	34 (100)	15	15 (100)	19	19 (100)
2													6	6 (100)	5	5 (100)	1	1 (100)
<p>a: Daten aus Studienbericht (24, 102).                      b: Daten aus Updatereport (97).                      c: Daten aus Nachberechnungen (21).                      d: ECOG 1 oder 2 im Fall final-konfirmatorischer Analyse, ECOG 1 im Fall 30-Monats-Update (15).                      Anmerkung: Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren.</p>																		

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation

	MO25616 (STEVIE)																	
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)				300 Patienten (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)				500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)									
	Gesamt- population (n=150)		laBCC (n=138)		smBCC (n=12)		Gesamt- population (n=300)		laBCC (n=278)		smBCC (n=22)		Gesamt- population (N=500)		laBCC (N=469)		smBCC (N=31)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>																		
<b>UE</b>	143 (95,3)		131 (94,9)		12 (100)		278 (92,7)		257 (92,4)		21 (95,5)		491 (98,2)		460 (98,1%)		31 (100%)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse</b>																		
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>																		
weiblich	64	59 (92,2)	60	55 (91,7)	4	4 (100)	119	109 (91,6)	113	103 (91,2)	6	6 (100)	202	200 (99,0)	190	188 (98,9)	12	12 (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)	298	291 (97,7)	279	272 (97,5)	19	19 (100)
<b>Alter</b>																		
<65	68	66 (97,1)	60	58 (96,7)	8	8 (100)	114	105 (92,1)	101	93 (92,1)	13	12 (92,3)	193	191 (99,0)	176	174 (98,9)	17	17 (100)
≥65	80	75 (93,8)	77	72 (93,5)	3	3 (100)	186	173 (93,0)	177	164 (92,7)	9	9 (100)	307	300 (97,7)	293	286 (97,6)	14	14 (100)
<b>ECOG</b>																		
0	95	91 (95,8)	89	85 (95,5)	6	6 (100)	183	168 (91,8)	174	159 (91,4)	9	9 (100)	308	302 (98,1)	295	289 (98,0)	13	13 (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)	130	128 (98,5)	119	117 (98,3)	11	11 (100)
2	16	15 (93,8)	13	12 (92,3)	3	3 (100)	37	34 (91,9)	32	29 (90,6)	5	5 (100)	62	61 (98,4)	55	54 (98,2)	7	7 (100)

Quellen: Studienreports zu Datenschnitten bei 150, 300 und 500 Patienten (22, 25, 100).  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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

Tabelle 4-155: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) - Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation

SHH4811g (US-EAP) (Datenschnitt 23. April 2012)						SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt 03. November 2009)					
Gesamt- population (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)		Gesamt- population (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>											
116 (97,5)		61 (98,4)		55 (96,5)		10 (100)		2 (100)		8 (100)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse</b>											
<b>Geschlecht</b>						<b>Geschlecht</b>					
männlich	31 31 (100)	19 19 (100)	12 12 (100)	männlich	3 3 (100)	NB		NB			
weiblich	88 85 (96,6)	43 42(97,7)	45 43 95,6)	weiblich	7 7 (100)						
<b>Alter</b>						<b>Alter</b>					
< 65	66 64 (97,0)	35 34 (97,1)	31 30(96,8)	<60	4 4 (100)						
≥65	53 52 (98,1)	27 27 (100)	26 25(96,2)	≥61–64	5 5 (100)	NB		NB			
				65–69	1 1 (100)						
				≥70	0 0						
<b>ECOG</b>						<b>ECOG</b>					
0	69 68 (98,6)	39 38 (97,4)	30 30 (100)	0	6 6 (100)	NB		NB			
1	50 48 (96,0)	23 23 (100)	27 25(92,6)	1	4 4 (100)						
Quellen: SHH4811g (US-EAP, (26, 29, 105) und SHH3925g (Phase I, (27, 29). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NB: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse.											

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

**4.3.2.3.3.7.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalyse**

Tabelle 4-156: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für *All treated*-Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update)

SHH4476g (ERIVANCE)																		
	Final-konfirmatorische Analyse <sup>a</sup> (Datenschnitt: 26. November 2010)						18-Monats-Update <sup>b</sup> (Datenschnitt: 29. Mai 2012)						30-Monats-Update <sup>c</sup> (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					
	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)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>																		
	26 (25,0)		19 (26,8)		7 (21,2)		36 (34,6)		28 (39,4)		8 (24,2)		36 (34,6)		28 (39,4)		8 (24,2)	
<b>Subgruppen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>																		
<b>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)	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)	63	22 (34,9)	39	15 (38,5)	24	7 (29,2)
<b>Alter</b>																		
<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)	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)	47	17 (36,2)	33	13 (39,4)	14	4 (28,6)
<b>ECOG</b>																		
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)	64	21 (32,8)	51	18 (35,3)	13	3 (23,1)
1 (oder 2) <sup>d</sup>	40	12 (30,0)	20	7 (35,0)	20	5 (25,0)	40	15 (37,5)	20	10 (50,0)	20	5 (25,0)	34	11 (32,4)	15	6 (40,0)	19	5 (26,3)
2													6	4 (66,7)	5	4 (80,0)	1	0 (0,0)

a: Daten aus Dokumenten (24, 102).  
 b: Daten aus Studienbericht (24).  
 c: Daten aus Dokument (21).  
 d: ECOG 1 oder 2 im Fall der final-konfirmatorischen Analyse, ECOG 1 im Fall des 30-Monats-Updates.  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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

Anmerkung: Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht Hispanisch/Latino waren.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300/500 Patienten)

<b>MO25616 (STEVIE)</b>																		
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)</b>						<b>300 Patienten (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)</b>						<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>					
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>		<b>laBCC (N=138)</b>		<b>smBCC (N=12)</b>		<b>Gesamt- population (N=300)</b>		<b>laBCC (N=278)</b>		<b>smBCC (N=22)</b>		<b>Gesamt- population (N=500)</b>		<b>laBCC (N=469)</b>		<b>smBCC (N=31)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>																		
	22 (14,7)		20 (14,5)		2 (16,7)		53 (17,7)		49 (17,6)		4 (18,2)		107 (21,4)		96 (20,5)		11 (35,5)	
<b>Subgruppen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>																		
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>																		
weiblich	64	11 (17,2)	60	11 (18,3)	4	0	119	27 (22,7)	113	26 (23,0)	6	1 (16,7)	202	54 (26,7)	190	49 (25,8)	12	5 (41,7)
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)	298	53 (17,8)	279	47 (16,8)	19	6 (31,6)
<b>Alter</b>																		
<65	68	4 (5,9)	60	4 (6,7)	8	0	114	15 (13,2)	101	13 (12,9)	13	2 (15,4)	193	28 (14,5)	176	22 (12,5)	17	6 (35,3)
≥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)	307	79 (25,7)	293	74 (25,3)	14	5 (35,7)
<b>ECOG</b>																		
0	95	7 (7,4)	89	7 (7,9)	6	0	183	21 (11,5)	174	21 (12,1)	9	9 (100)	308	43 (14,0)	295	40 (13,6)	13	3 (23,1)
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)	130	30 (23,1)	119	26 (21,8)	11	4 (36,4)
2	16	8 (50,0)	13	7 (53,7)	3	1 (33,3)	37	19 (51,4)	32	17 (53,1)	5	5 (100)	62	34 (54,8)	55	30 (54,5)	7	4 (57,1)



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

Region																		
EU/AUS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	465	102 (21,9)	438	92 (21,0)	27	10 (37,0)
US	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	25	2 (8,0)	22	1 (4,5)	3	1 (33,3)
Rest of the world	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	10	3 (30,0)	9	3 (33,3)	1	0 (0,0)

Quellen: (16, 25, 100).  
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EU/AUS: Europa & Australien; UE: Unerwünschte Ereignisse.; NB: nicht berichtet

Tabelle 4-158: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation

SHH4811g (US-EAP) (Datenschnitt 23. April 2012)						SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt 03. November 2009)					
Gesamt- population (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)		Gesamt- population (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>											
18 (15,1)		9 (14,5)		9 (15,8)		1 (10,0)		0 (0,0)		1 (12,6)	
<b>Subgruppen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>											
<b>Geschlecht</b>						<b>Geschlecht</b>					
weiblich		31 2 (6,5)		19 2 (10,5)		12 0		männlich		3 0	
männlich		88 16 (18,2)		43 7 (16,5)		45 9 (20,0)		weiblich		7 1 (14,2)	
<b>Alter</b>						<b>Alter</b>					
<65		66 12 (18,2)		35 5 (14,3)		31 7 (22,6)		<60		4 0	
≥65		53 6 (11,3)		27 4 (14,8)		26 2 (7,7)		≥61 – 64		5 0	
								65 – 69		1 1 (100)	
								≥70		0 0	
<b>ECOG</b>						<b>ECOG</b>					
0		69 6 (8,7)		39 3 (7,7)		30 3 (10,0)		0		6 1 (16,6)	
1		50 12 (24,0)		23 6 (26,1)		27 6 (22,2)		1		4 0	
Quellen: SHH4811g (US-EAP, (26, 29) und SHH3925g (Phase I, (29).											
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NB: nicht berichtet.											

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

**4.3.2.3.3.7.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Subgruppenanalyse**

Tabelle 4-159: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für *All treated*-Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update) und Sicherheitspopulation (30-Monats-Update)

SHH4476g (ERIVANCE)												
Final-konfirmatorische Analyse <sup>a</sup> (Datenschnitt: 26. November 2010)				18-Monats-Update <sup>b</sup> (Datenschnitt: 29. Mai 2012)				30-Monats-Update <sup>c</sup> (Datenschnitt: 30. Mai 2013) <sup>d</sup>				
Gesamt-population (N=104)		laBCC (N=71)		smBCC (N=33)		Gesamt-population (N=104)		laBCC (N=71)		smBCC (N=33)		
n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</b>												
<b>UE mit Studienabbruch</b>	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)	21 (20,2)	16 (22,5)	5 (15,2)	23 (22,1)	18 (25,4)	5 (15,2)			
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</b>												
<b>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)
<b>Alter</b>												
<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)
<b>ECOG</b>												
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) <sup>d</sup>	40	4 (10,0)	20	3 (15,0)	20	1 (5,0)	40	6 (15,0)	20	3 (15,0)	20	3 (15,0)
2							6	1 (16,7)	5	1 (20,0)	1	0 (0,0)
a: Daten aus Dokument (24, 102) b: Daten aus Studienbericht (97). c: Daten aus Dokument (21). d: ECOG 1 oder 2 im Fall final-konfirmatorische Analyse, ECOG 1 im Fall 30-Monats-Update. Anmerkung: Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht-hispanisch/Latino waren.												

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

Tabelle 4-160: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300/500 Patienten)

MO25616 (STEVIE)																		
	150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)						300 Patienten (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)						500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)					
	Gesamt- population (N=150)		laBCC (N=138)		smBCC (N=12)		Gesamt- population (N=300)		laBCC (N=278)		smBCC (N=22)		Gesamt- population (N=500)		laBCC (N=469)		smBCC (N=31)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</b>																		
<b>UE mit Studienabbruch</b>	18 (12,0)		18 (13,0)		0 (0,0)		45 (15,0)		43 (15,5)		2 (9,1)		186 (37,2)		181 (38,6)		5 (16,1)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</b>																		
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>																		
weiblich	64	8 (12,5)	60	8 (13,3)	4	0	119	21 (17,6)	113	20 (17,7)	6	1 (16,7)	202	79 (39,1)	190	77 (40,5)	12	2 (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)	298	107 (35,9)	279	104 (37,3)	19	3 (15,8)
<b>Alter</b>																		
<65	68	3 (4,4)	60	3 (5,0)	8	0	114	15 (13,2)	101	13 (12,9)	13	2 (15,4)	193	54 (28,0)	176	52 (29,5)	17	2 (11,8)
≥65	80	15 (18,8)	77	15 (19,5)	3	0	186	30 (16,1)	177	30 (16,9)	9	0	307	132 (43,0)	293	129 (44,0)	14	3 (21,4)
<b>ECOG</b>																		
0	95	4 (4,2)	89	4 (4,5)	6	0	183	18 (9,8)	174	18 (10,3)	9	0	308	105 (34,1)	295	105 (35,6)	13	0 (0,0)
1	37	8 (21,6)	34	8 (23,5)	3	0	75	17 (22,7)	67	16 (23,9)	8	1 (12,5)	130	53 (40,8)	119	50 (42,0)	11	3 (27,3)
2	16	5 (31,3)	13	5 (38,5)	3	0	37	9 (24,3)	32	8 (25,0)	5	1 (20,0)	62	28 (45,2)	55	26 (47,3)	7	2 (28,6)

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

Region																		
EU/AUS	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	465	175 (37,6)	438	170 (38,8)	27	5 (18,5)	
US	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	25	9 (36,0)	22	9 (40,9)	3	0 (0,0)	
Rest of the world	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	10	2 (20,0)	9	2 (22,2)	1	0 (0,0)	

Quellen: Studienreports der Datenschnitte bei 150, 300 und 500 Patienten (22, 25, 100).  
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EU/AUS: Europa & Australien; UE: Unerwünschte Ereignisse.; NB: nicht berichtet

Tabelle 4-161: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation

SHH4811g (US-EAP) (Datenschnitt 23. April 2012)						SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt 03. November 2009)					
Gesamt- population (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)		Gesamt- population (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten</b>											
UE mit Studien- abbruch	7 (5,9)	5 (8,1)	2 (3,5)			1 (10,0)	0	1 (12,6)			
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten</b>											
<b>Geschlecht</b>						<b>Geschlecht</b>					
weiblich	31 1 (3,2)	19 1 (5,3)	12 0	männlich	3 0	NB	NB	NB	NB		
männlich	88 6 (6,8)	43 4 (9,3)	45 2 (4,4)	weiblich	7 1 (14,2)						
<b>Alter</b>				<b>Alter</b>							
<65	66 1 (1,5)	35 1 (2,9)	31 0	< 60	4 0						
≥65	53 6 (11,3)	27 4 (14,8)	26 2 (7,7)	≥61 – 64	5 0	NB	NB	NB	NB		
				65 – 69	1 1 (100)						
				≥70	0 0						
<b>ECOG</b>				<b>ECOG</b>							
0	69 2 (2,9)	39 1 (2,6)	30 1 (3,3)	0	6 1 (16,6)	NB	NB	NB	NB		
1	50 5 (10,0)	23 4 (17,4)	27 1 (3,7)	1	4 0						
Quellen SHH4811g (US-EAP, (26, 29) und SHH3925g (Phase I, (28, 29).											
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EU/AUS: Europa & Australien; NB: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse.											

4.3.2.3.3.7.9 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq 3$  - Subgruppenanalyse

Tabelle 4-162: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq 3$  aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für *All treated*-Population (final-konfirmatorische Analyse und 18-Monats-Update)

SHH4476g (ERIVANCE)												
	Final-konfirmatorische Analyse <sup>a</sup> (Datenschnitt: 26. November 2010)						18-Monats-Update <sup>b</sup> (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	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>												
<b>UE mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>	44 (42,3)		33 (46,5)		11 (33,3)		54 (51,9)		40 (56,3)		14 (42,4)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>												
<b>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)
<b>Alter</b>												
<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)
$\geq 65$	47	24 (51,1)	33	19 (57,6)	14	5 (73,7)	47	27 (57,4)	33	21 (63,6)	14	6 (42,9)
<b>ECOG</b>												
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 (24) (112) S. 1328).												
b: Daten aus Studienbericht (97)S.345).												
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse.												
Anmerkung: Subgruppen für Rasse und Ethnie nicht berichtet, da alle weiß und 98% nicht-hispanisch/Latino waren.												

Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie SHH4476g (ERIVANCE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (30-Monats-Update)

SHH4476g (ERIVANCE)						
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)						
	Gesamtpopulation (N=104)		laBCC (N=71)		smBCC (N=33)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3</b>						

<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=104)</b>		<b>laBCC (N=71)</b>		<b>smBCC (N=33)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>UE mit CTCAE 3</b>		37 (35,6)		25 (35,2)		12 (36,4)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	41	22 (53,7)	32	16 (50,0)	9	6 (66,7)
männlich	63	15 (23,8)	39	9 (23,1)	24	6 (25,0)
<b>Alter</b>						
<65	57	19 (33,3)	38	11 (28,9)	19	8 (42,1)
≥65	47	18 (38,3)	33	14 (42,4)	14	4 (28,6)
<b>ECOG</b>						
0	64	22 (34,4)	51	16 (31,4)	13	6 (46,2)
1	34	13 (38,2)	15	8 (53,3)	19	5 (26,3)
2	6	2 (33,3)	5	1 (20,0)	1	1 (100,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 4</b>						
<b>UE mit CTCAE 4</b>		13 (12,5)		11 (15,5)		2 (6,1)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 4</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	41	3 (7,3)	32	3 (9,4)	9	0 (0,0)
männlich	63	10 (15,9)	39	8 (20,5)	24	2 (8,3)
<b>Alter</b>						
<65	57	7 (12,3)	38	6 (15,8)	19	1 (5,3)
≥65	47	6 (12,8)	33	5 (15,2)	14	1 (7,1)
<b>ECOG</b>						
0	64	9 (14,1)	51	9 (17,6)	13	0 (0,0)
1	34	3 (8,8)	15	1 (6,7)	19	2 (10,5)
2	6	1 (16,7)	5	1 (20,0)	1	0 (0,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4</b>						
<b>UE mit CTCAE 3+4</b>		57 (54,8)		42 (59,2)		15 (45,5)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	41	29 (70,7)	32	23 (71,9)	9	6 (66,7)
männlich	63	28 (44,4)	39	19 (48,7)	24	9 (37,5)
<b>Alter</b>						
<65	57	29 (50,9)	38	20 (52,6)	19	9 (47,4)
≥65	47	28 (59,6)	33	22 (66,7)	14	6 (42,9)



<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>						
<b>30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=104)</b>		<b>laBCC (N=71)</b>		<b>smBCC (N=33)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>ECOG</b>						
0	64	33 (51,6)	51	27 (52,9)	13	6 (46,2)
1	34	18 (52,9)	15	10 (66,7)	19	8 (42,1)
2	6	6 (100,0)	5	5 (100,0)	1	1 (100,0)

Quelle: (21).  
CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq 3$  aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitte 150/300 Patienten)

<b>MO25616 (STEVIE)</b>												
	<b>150 Patienten (Datenschnitt: 17. Mai 2012)</b>						<b>300 Patienten (Datenschnitt: 19. Oktober 2012)</b>					
	<b>Gesamt- population (N=150)</b>		<b>laBCC (N=138)</b>		<b>smBCC (N=12)</b>		<b>Gesamt- population (N=300)</b>		<b>laBCC (N=278)</b>		<b>smBCC (N=22)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>												
<b>UE mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>	50 (33,3)		44 (31,9)		6 (50,0)		120 (40,0)		110 (39,6)		10 (45,5)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>												
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>												
weiblich	64	22 (34,4)	60	20 (33,3)	4	2 (50,0)	119	50 (42,0)	113	46 (40,7)	6	4 (66,7)
männlich	86	28 (32,6)	78	24 (30,8)	8	4 (50,0)	181	70 (38,7)	165	64 (38,8)	16	6 (37,5)
<b>Alter</b>												
<65	68	16 (23,5)	60	12 (20,0)	8	4 (50,0)	114	36 (31,6)	101	29 (28,7)	13	7 (53,8)
$\geq 65$	80	33 (41,3)	77	32 (41,6)	3	1 (33,3)	186	84 (45,2)	177	81 (45,8)	9	3 (33,3)
<b>ECOG</b>												
0	95	26 (27,4)	89	23 (25,8)	6	3 (50,0)	183	65 (35,5)	174	60 (34,5)	9	5 (55,6)
1	37	11 (29,7)	34	10 (29,4)	3	1 (33,3)	75	29 (38,7)	67	27 (40,3)	8	2 (25,0)
2	16	11 (68,8)	13	9 (69,2)	3	2 (66,7)	37	23 (62,2)	32	20 (62,5)	5	3 (60,0)

Quellen: (25, 100).  
CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie MO25616 (STEVIE) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation (Datenschnitt 500 Patienten)

<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
<b>500 Patienten (Datenschnitt: 06. November 2013)</b>						
	<b>Gesamtpopulation (N=500)</b>		<b>laBCC (N=469)</b>		<b>smBCC (N=31)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3</b>						
<b>UE mit CTCAE 3</b>		199 (39,8)		180 (38,4)		19 (61,3)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	202	88 (43,6)	190	80 (42,1)	12	8 (66,7)
männlich	298	111 (37,2)	279	100 (35,8)	19	11 (57,9)
<b>Alter</b>						
<65	193	68 (35,2)	176	58 (33,0)	17	10 (58,8)
≥65	307	131 (42,7)	293	122 (41,6)	14	9 (64,3)
<b>ECOG</b>						
0	308	113 (36,7)	295	105 (35,6)	13	8 (61,5)
1	130	49 (37,7)	119	43 (36,1)	11	6 (54,5)
2	62	37 (59,7)	55	32 (58,2)	7	5 (71,4)
<b>Region</b>						
EU/AUS	465	187 (40,2)	438	170 (38,8)	27	17 (63,0)
US	25	9 (36,0)	22	7 (31,8)	3	2 (66,7)
Rest of the world	10	3 (30,0)	9	3 (33,3)	1	0 (0,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 4</b>						
<b>UE mit CTCAE 4</b>		27 (5,4)		25 (5,3)		2 (6,5)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 4</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	202	15 (7,4)	190	14 (7,4)	12	1 (8,3)
männlich	298	12 (4,0)	279	11 (3,9)	19	1 (5,3)
<b>Alter</b>						
<65	193	9 (4,7)	176	9 (5,1)	17	0 (0,0)
≥65	307	18 (5,9)	293	16 (5,5)	14	2 (14,3)
<b>ECOG</b>						
0	308	12 (3,9)	295	12 (4,1)	13	0 (0,0)
1	130	9 (6,9)	119	9 (7,6)	11	0 (0,0)
2	62	6 (9,7)	55	4 (7,3)	7	2 (28,6)

<b>MO25616 (STEVIE)</b>						
<b>500 Patienten</b> <b>(Datenschnitt: 06. November 2013)</b>						
	<b>Gesamtpopulation</b> <b>(N=500)</b>		<b>laBCC</b> <b>(N=469)</b>		<b>smBCC</b> <b>(N=31)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>Region</b>						
EU/AUS	465	25 (5,4)	438	24 (5,5)	27	1 (3,7)
US	25	1 (4,0)	22	0 (0,0)	3	1 (33,3)
Rest of the world	10	1 (10,0)	9	1 (11,1)	1	0 (0,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4</b>						
<b>UE mit CTCAE 3+4</b>		206 (41,2)		187 (39,9)		19 (61,3)
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	202	90 (44,6)	190	82 (43,2)	12	8 (66,7)
männlich	298	116 (38,9)	279	105 (37,6)	19	11 (57,9)
<b>Alter</b>						
<65	193	72 (37,3)	176	62 (35,2)	17	10 (58,8)
≥65	307	134 (43,6)	293	125 (42,7)	14	9 (64,3)
<b>ECOG</b>						
0	308	117 (38,0)	295	109 (36,9)	13	8 (61,5)
1	130	52 (40,0)	119	46 (38,7)	11	6 (54,5)
2	62	37 (59,7)	55	32 (58,2)	7	5 (71,4)
<b>Region</b>						
EU/AUS	465	194 (41,7)	438	177 (40,4)	27	17 (63,0)
US	25	9 (36,0)	22	7 (31,8)	3	2 (66,7)
Rest of the world	10	3 (30,0)	9	3 (33,3)	1	0 (0,0)
Quelle: (22)						
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EU/AUS: Europa & Australien; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

Tabelle 4-166: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq 3$  aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studien SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – Subgruppenanalyse für Sicherheitspopulation

SHH4811g (US-EAP) (Datenschnitt 23. April 2012)					SHH3925g (Phase I) (Datenschnitt 03. November 2009)								
	Gesamt- population (n=119)		laBCC (n=62)		smBCC (n=57)			Gesamt- population (n=10)		laBCC (n=2)		smBCC (n=8)	
	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)		n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)	n	Anz. UE (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>													
UE mit CTCAE $\geq 3$	n.b.		n.b.		n.b.			3 (30,0)		0 (0,0)		3 (37,6)	
<b>Subgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq 3</math></b>													
<b>Geschlecht</b>							<b>Geschlecht</b>						
weiblich	31	5 (16,1)	19	5 (26,3)	12	0 (0,0)	männlich	3	0 (0,0)	NB	NB	NB	NB
männlich	88	30 (34,1)	43	13 (30,2)	45	17 (37,8)	weiblich	7	3 (42,8)				
<b>Alter</b>							<b>Alter</b>						
<65	66	16 (24,2)	35	7 (20,0)	31	9 (29,0)	< 60	4	1 (25,0)				
$\geq 65$	53	19 (35,8)	27	11 (40,7)	26	8 (30,8)	$\geq 61-64$	5	1 (20,0)	NB	NB	NB	NB
							65-69	1	1 (100)				
							$\geq 70$	0	0 (0,0)				
<b>ECOG</b>							<b>ECOG</b>						
0	69	11 (15,9)	39	5 (12,8)	30	6 (20,0)	0	6	2 (33,4)	NB	NB	NB	NB
1	50	24 (48,0)	23	13 (56,5)	27	11 (40,7)	1	4	1 (25,0)				

Quellen: (26, 28, 29).  
CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; NB: nicht berichtet; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse

Es kam unter Vismodegib in keiner der hier dargestellten Studien zu einer Schwangerschaft, sodass eine Subgruppenanalyse nicht möglich ist.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie MO25616 (STEVIE) (Sicherheitspopulation)

MO25616 (STEVIE) Datenschnitt: 06. November 2013						
	Gesamtpopulation (N=500)		laBCC (N=469)		smBCC (N=31)	
	n (%)	Anz. UE (%)	n (%)	Anz. UE (%)	n (%)	Anz. UE (%)
<b>Anzahl (%) Patienten mit...</b>						
Amenorrhoe	8 (1,6) <sup>a</sup>		8 (1,7) <sup>a</sup>		0 (0,0)	

<b>Amenorrhoe, davon...</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	202	8 (4,0)	190	8 (4,2)	12	0 (0,0)
männlich	298	0 (0,0)	279	0 (0,0)	19	0 (0,0)
<b>Alter</b>						
<65	193	8 (4,1)	176	8 (4,5)	17	0 (0,0)
≥65	307	0 (0,0)	293	0 (0,0)	14	0 (0,0)
<b>CTCAE</b>						
1	86	6 (7,0) <sup>b</sup>	82	6 (7,3) <sup>b</sup>	4	0 (0,0)
2	194	2 (1,0)	186	2 (1,1)	8	0 (0,0)
3	165	0 (0,0)	149	0 (0,0)	16	0 (0,0)
4	24	0 (0,0)	23	0 (0,0)	1	0 (0,0)
5	21	0 (0,0)	19	0 (0,0)	2	0 (0,0)

Quellen: MO25616 (STEVIE): Interimsanalyse nach Einschluss von 500 Patienten (16)

a: Es wurde sieben mal das unerwünschte Ereignis „Amenorrhoe“ und einmal das unerwünschte Ereignis „irregulärer Menstruation“ dokumentiert.

b: Es wurde fünf mal das Ereignis „Amenorrhoe“ und einmal das unerwünschte Ereignis „irreguläre Menstruation“ mit CTCAE Grad 1 dokumentiert.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie SHH4811g (Sicherheitspopulation)

<b>SHH4811g (US-EAP)</b>						
<b>Datenschnitt: 23. April 2012</b>						
	<b>Gesamtpopulation (n=119)</b>		<b>laBCC (n=62)</b>		<b>smBCC (n=57)</b>	
	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>	<b>n</b>	<b>Anz. UE (%)</b>
<b>Anzahl (%) Patienten mit...</b>						
<b>schwangerschaftsbezogene UE</b>		0 <sup>a</sup>		0 <sup>a</sup>		0 <sup>a</sup>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>		6 (5,0)		6 (9,5)		0
<b>Amenorrhoe</b>		4 (3,4) <sup>b</sup>		4 (6,3) <sup>b</sup>		0
<b>Plattenepithelkarzinom, davon...</b>						
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	31	2 (6,5)	19	2 (10,5)	12	0
männlich	88	4 (4,5)	43	4 (9,3)	45	0
<b>Alter</b>						
<65	66	1 (1,5)	35	1 (2,9)	31	0
≥65	53	5 (9,4)	27	5 (18,5)	26	0
<b>ECOG</b>						
0	69	3 (4,3)	39	3 (7,7)	30	0
1 or 2	50	3 (6,0)	23	3 (13,0)	27	0
<b>Amenorrhoe, davon...</b>						

<b>Geschlecht</b>						
weiblich	31	4 (12,9)	19	4 (21,1)	12	0
männlich	88	0	43	0	45	0
<b>Alter</b>						
<65	66	4 (6,1)	35	4 (11,4)	31	0
≥65	53	0	27	0	26	0
<b>ECOG</b>						
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 Amnorrhoe bzw. irregulärer Menstruation.						
Daten aus Quelle (26).						

#### 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 Patienten mit laBCC und smBCC basiert in erster Linie auf der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE). Ergänzend werden die Ergebnisse der interventionellen Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) und der nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke als Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse wird zudem eine Analyse der „gepoolten Sicherheitspopulation“ (mit Patienten aus den Studien SHH4476g, SHH3925g, SHH4610g und SHH4437g) berücksichtigt.

In der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) wurden bis zum 24-Monats-Update die für die Zulassung und Bewertung des Arzneimittels relevanten Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten durch ein unabhängiges Gremium (IRF) ausgewertet. Bei den weiteren Datenschnitten wurde auf eine IRF-Bewertung verzichtet.

Detaillierte Angaben zur genauen Vorgehensweise finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.4.

#### Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

##### *laBCC*

In der Studie SHH4476g waren zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 30-Monats-Updates 6 (9,5%) und 13 (20,6%) Patienten mit laBCC verstorben. Der Median

des Gesamtüberlebens wurde für keinen Datenschnitt erreicht. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren zum Zeitpunkt der Analyse nach Einschluß von 500 Patienten 26 (5,5%) laBCC-Patienten verstorben. In den Studien SHH4811g und SHH3925g wurde der Endpunkt Gesamtüberleben für laBCC nicht bestimmt. Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 wurde in der nicht-interventionellen Studie ML29670 (NIELS) ein Todesfall (2,3%) berichtet. In der ebenfalls nicht-interventionellen Studie ML28296 (RegiSONIC) wurden sieben Todesfälle (8,0%) berichtet. Zum Zeitpunkt der verfügbaren Datenschnitte beider Studie sind keine Angaben zur medianen Überlebenszeit verfügbar. Die Studienpublikation von Viscusi & Hanke enthält keine expliziten Aussagen zur Gesamtmortalität im Studienzeitraum. Vergleichbar mit den interventionellen Studien wird für beide nicht-interventionelle Studien (ML29670 [NIELS] und ML28296 [RegiSONIC]) bei Patienten mit laBCC eine Gesamtmortalität von weniger als 10% berichtet.

### ***smBCC***

In der Studie SHH4476g waren zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 30-Monats-Updates 7 (21,2%) und 17 (51,5%) Patienten mit smBCC verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens wurde für die final-konfirmatorische Analyse nicht erreicht und betrug 33,4 Monate (95%-KI [18,10; NE]) für den 30-Monats-Update. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren zum Zeitpunkt der Analyse nach Einschluß von 500 Patienten 3 (9,7%) smBCC-Patienten verstorben. In den Studien SHH4811g und SHH3925g wurde der Endpunkt Gesamtüberleben für smBCC nicht bestimmt.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt OS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

### **Objektive Ansprechrate (ORR)**

#### ***laBCC***

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Updates in der IRF-Bewertung eine Ansprechrate [95%-KI] von 42,9% [30,5; 56,0] und 47,6% [35,5; 60,6] berichtet. Die Ansprechraten in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betragen jeweils 60,3% [47,2; 71,7] für die final-konfirmatorische Analyse und den 30-Monats-Update. Zur Einordnung der Patientenrelevanz des Endpunktes ORR wurden Daten aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) ausgewertet. 37 Patienten zeigten ein Ansprechen in der klinischen Tumorbewertung, bei einem Patient basierte die Bewertung des Tumoransprechens ausschließlich auf radiographischen Verfahren. In der Interimsanalyse der Studie MO25616 (STEVIE; 500 Patienten) wurde für 66,1% der Patienten mit laBCC ein Ansprechen berichtet. In der nicht-interventionellen Studie ML29670 (NIELS) wurde zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts vom Januar 2016 ein Tumoransprechen 68,2% von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten dokumentiert. In der Studie ML28296 (RegiSONIC) wurde ein Tumoransprechen (*best overall response*) bei 72,7% von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten berichtet. Viscusi & Hanke berichten für 30 von 31 lokal

fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen (diagnostiziert bei 24 Patienten) ein Ansprechen bei Behandlung mit Vismodegib.

### ***smBCC***

Für die Studie SHH4476g wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Updates in der IRF-Bewertung eine Ansprechrate [95%-KI] von 30,3% [15,6; 48,2] und 33,3% [19,2; 51,8] berichtet. Die Ansprechraten in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betragen 45,5% [28,1; 62,2] für die final-konfirmatorische Analyse und 48,5% [30,8; 66,2] für den 30-Monats-Update. In der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten der Studie MO25616 (STEVIE) wurde für 37,0% der Patienten mit smBCC ein Ansprechen berichtet.

Hypothetische Berechnungen zeigen, dass Vismodegib in einer vergleichenden Studie erst bei Ansprechraten für BSC von über 25% bei laBCC und über 10% bei smBCC keine signifikanten Vorteile mehr hätte. Zudem ergaben sich aus der Literaturrecherche und der Befragung dermatoonkologischer Zentren keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von BSC und auf Spontanremissionen. Damit muss im Hinblick auf den Endpunkt ORR für beide Patientengruppen eine Ansprechrate von 0% angenommen werden. Die dargestellten Behandlungseffekte bei Patienten mit laBCC oder smBCC sind Vismodegib zuzuordnen.

### **Dauer des Ansprechens (DOR)**

#### ***laBCC***

Für die Studie SHH4476g wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Updates in der IRF-Analyse eine mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens von 7,6 Monaten [5,65; 9,66] und 9,5 Monaten [7,49; 21,36] berichtet. Die Ansprechraten in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betragen 7,6 Monate [7,43; NE] für die final-konfirmatorische Analyse und 26,2 Monate [9,03; 37,55] für den 30-Monats-Update. In der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten der Studie MO25616 (STEVIE) wurde eine Dauer des Ansprechens von 22,7 Monaten [16,4; NE] für Patienten mit laBCC berichtet. In den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS) und ML28296 (RegiSONIC) wurde zum jeweils verfügbaren Datenschnitt eine mediane Dauer des Ansprechens von 13,15 und 9,23 Monaten festgestellt. Viscusi & Hanke weisen eine Dauer krankheitsfreien Überlebens (clinical disease free survival; DFS) von 9,3 Monaten aus.

#### ***smBCC***

Für die Studie SHH4476g wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Update in der IRF-Analyse eine mediane Dauer [95%-KI] des Ansprechens von 7,6 Monaten [5,62; NE] und 7,6 Monaten [5,62; 9,03] berichtet. Die Ansprechraten in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betragen 12,9 Monate [5,55; 12,91] für die final-konfirmatorische Analyse und 14,8 Monate [5,55; 17,02] für den 30-Monats-Update. In der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten der Studie MO25616 (STEVIE) wurde eine Dauer des Ansprechens von 13,9 Monaten [4,9; NE] für Patienten mit smBCC berichtet.



Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt DOR unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

#### ***laBCC***

Für die Studie SHH4476g wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Updates in der IRF-Analyse eine mediane Dauer des PFS [95%-KI] von 9,5 Monaten [7,39; 11,93] und 9,5 Monaten [7,43; 14,75] berichtet. Die mediane Dauer des PFS in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betrug 11,3 Monate [9,46; 16,82] für die final-konfirmatorische Analyse und 12,9 Monate [10,22; 27,96] für den 30-Monats-Update. In der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten der Studie MO25616 (STEVE) wurde eine mediane Dauer des PFS von 21,7 Monaten [20,1; 24,9] für Patienten mit laBCC berichtet. In der nicht-interventionellen Studie ML29670 (NIELS) wurde zum verfügbaren Datenschnitt eine mediane Zeit bis Krankheitsprogression von 19,59 Monaten dokumentiert. In der Studie ML28296 (RegiSONIC) war keine mediane Zeit bis Krankheitsprogression feststellbar. In der Studie Viscusi & Hanke wurde der Endpunkt PFS nicht berichtet.

#### ***smBCC***

Für die Studie SHH4476g wurde zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und des 24-Monats-Updates in der IRF-Analyse eine mediane Dauer des PFS [95%-KI] von 9,5 Monaten [7,36; 11,93] und 9,5 Monaten [7,36; 11,07] berichtet. Die mediane Dauer des PFS in der als Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Auswertung durch den Prüfarzt betrug 9,2 Monate [7,39; NE] für die final-konfirmatorische Analyse und 9,3 Monate [7,39; 16,59] für den 30-Monats-Update. In der Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten der Studie MO25616 (STEVE) wurde eine mediane Dauer des PFS von 14,8 Monaten [6,7; 16,6] für Patienten mit smBCC berichtet.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**

#### ***laBCC***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36 in der Studie SHH4476g und mittels Skindex-16 in der Studie MO25616, liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

#### ***smBCC***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36 in der Studie SHH4476g und mittels Skindex-16 in der Studie MO25616, liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt HRQoL unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

## Unerwünschte Ereignisse (UE)

### *laBCC*

Alle laBCC-Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein **unerwünschtes Ereignis** unabhängig vom Schweregrad. In der Studie MO25616 (STEVIE) waren es 98,3%, in der Studie SHH4811g (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%). Auch in den Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) waren Muskelspasmen, Alopezie (Haarausfall) und Dysgeusie (Geschmacksstörungen) die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse, die jeweils bei mehr als der Hälfte der laBCC-Patienten auftraten.

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 30-Monats-Updates waren es 39,4%. In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei 20,5% der laBCC-Patienten aus dem letzten verfügbaren Datenschnitt (500 Patienten; Datenschnitt vom 06. November 2013) ein SUE berichtet. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten 9 (14,5%) der laBCC-Patienten ein SUE. In der Studie SHH3925g (Phase I) zeigte kein Patient ein SUE. Ein direkter klinischer Zusammenhang des SUE mit der Vismodegib-Therapie lag in Einzelfällen vor. Wie in dem Fall von Muskelspasmen bei einem laBCC-Patienten der SHH4811g (US-EAP)-Studie, bildeten sich nach Unterbrechung der Vismodegib-Gabe diese Therapie-assoziierten Nebenwirkungen zurück.

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. Zum 30-Monats-Update aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde bei 25,4% der Patienten die **Therapie wegen unerwünschten Ereignissen abgebrochen**. In der Studie MO25616 (STEVIE) lag dieser Wert zum letzten verfügbaren Datenschnitt bei 38,0%. 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  $\geq 3$**  bei 33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Zum 30-Monats-Follow-up zeigten 59,2% der laBCC-Patienten unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 3 oder 4. Im letzten verfügbaren

Datenschnitt aus Studie MO25616 (STEVIE) lag dieser Wert bei 39,9%. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei den laBCC-Patienten  $n=18$  (29,0%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigte kein Patient ein Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Im Studienprotokoll der Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE) und SHH4811g (US-EAP) wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse als **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** definiert. Diese traten in keiner der Studien auf (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.

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC 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 dies 96,5% der Patienten, in der SHH3925g (Phase I)-Studie 100%.

Die am **häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 10\%$ )** in 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%). In der smBCC-Patientenpopulation waren Muskelspasmen, Alopezie (Haarausfall) und Dysgeusien (Geschmacksstörungen) die am häufigsten dokumentierten UE. In der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es zum 30-Monats-Update bei 66,7% zu Alopezien und bei 69,7% Patienten zu Dysgeusien.

21,2% der smBCC-Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis**, zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates waren es 24,2%. Im letzten verfügbaren Datenschnitt aus Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei 35,5% der smBCC-Patienten ein SUE dokumentiert. In der SHH4811g (US-EAP)-Studie zeigten 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 UE** ab. Bis zum 30-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 06. November 2013 brachen 15,2% der Patienten mit smBCC die Vismodegib-Therapie wegen eines UE ab. In der Studie MO25616 (STEVIE) lag dieser Wert bei 16,1%. In der Studie SHH4811g (US-EAP) brachen

zwei (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 Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten **unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$**  bei 11 (33,3%) Patienten mit smBCC auf. Nach dem 30-Monats-Follow-up zeigten 45,5% der smBCC-Patienten unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4. In der Studie MO25616 (STEVIE) lag dieser Wert bei 61,3%. In der Studie SHH4811g (US-EAP) betrug die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei den smBCC-Patienten n=17 (29,8%). In der SHH3925g (Phase I)-Studie zeigten 3 Patienten (37,6%) ein Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

Im Studienprotokoll der Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE) und SHH4811g (US-EAP) wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschten Ereignisse als **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** definiert. Diese traten in keiner der Studien auf (laBCC und smBCC).

In der SHH4811g (US-EAP)-Studie wurden zusätzlich Plattenepithelkarzinome und Amenorrhoe als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert. In der smBCC-Kohorte traten keine unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf.

Bei zwei Patienten aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien wurde ein **zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib** vom Prüfarzt gesehen. Auf Grund dieses zeitlichen Zusammenhangs konnte ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Daher wurden diese Fälle als im Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie stehend dokumentiert. Beide Patienten hatten signifikante Vorerkrankungen. Einer dieser zwei Patienten, ein 86-jähriger Patient mit chronisch lymphatischer Leukämie, verstarb nach Verschlechterung des Allgemeinzustands letztendlich an Herz-Kreislauf-Versagen. Eine 54-jährige Patientin, bei der anamnestisch eine Lungenembolie berichtet worden war, wurde tot in Ihrer Wohnung gefunden. Der behandelnde Arzt in der Notaufnahme vermutete einen Myokardinfarkt, Laborparameter, die diese Vermutung klinisch unterstützen, sind jedoch nicht dokumentiert.

Die europäische Arzneimittelkommission CHMP hat die im Jahr 2014 eingereichten und im vorliegenden Dossier dargestellten Daten zur **gepoolten Sicherheitspopulation** positiv bewertet. Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) konsistent. Es traten keine neuen Sicherheitsbefunde auf (23). Vismodegib weist für die gepoolte Sicherheitspopulation ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

### **Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse**

Bisher wurden insgesamt mehr als 10.000 Patienten mit Vismodegib behandelt „*Total Combined Patient Exposures*“ (116). 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*“ umfasste für Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC 138 Patienten und im Fall der „*expanded pooled Safety-Population*“ 190 Patienten (30). 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 (117). Auch die Studien MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil.

Die bislang vorliegenden Sicherheitsdaten 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. 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 (CSR Seite 105; (24) sowie 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 (26), 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. Alle UE 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. UE mit 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.

Die Reversibilität der durch eine Vismodegib-Therapie hervorgerufenen unerwünschten Ereignisse wird durch eine Studie von *Tang et al.* unterstützt (133). 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 für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen ist. Dies zeigt sich durch die Erholung des Haarwachstums (123) und des Geschmacksinns nach Behandlungsunterbrechung oder Absetzen der Therapie.

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-wissenschaftlichen Betrachtung 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 Nebenwirkungen mit meist CTCAE-Grad 1 und 2 von der Vielzahl der Patienten toleriert.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1 oder 2 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. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 oder 5 traten nie auf (124). 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 die mit der Vismodegib-Therapie im Zusammenhang stehenden Dysgeusien (Geschmacksstörungen) und gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse kam es zu den Folgeereignissen Inappetenz (verminderter Appetit), Gewichtsverlust und Fatigue (Müdigkeit). Diese UE waren in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) hauptsächlich CTCAE-Grad 1 und 2 und nur bei wenigen Ereignissen CTCAE-Grad 3. Ein 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 wurde verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Müdigkeit von den meisten Patienten toleriert. Sowohl die Quantität als auch die Qualität dieser unerwünschten Ereignisse der Vismodegib-Therapie 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 Vismodegib-Therapie beobachteten Zweittumore metachrone Zweitkarzinome darstellen. Vismodegib gilt als nicht mutagen (117). 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.

### **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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Evidenzstufe**

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten für die beiden Patientenpopulationen laBCC und smBCC wurden den einarmigen interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE; Zulassungsstudie), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) entnommen. Ergänzend wurden die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke (2015) berücksichtigt. Zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde in erster Linie die Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) herangezogen, alle weiteren interventionellen und nicht-interventionellen Studien wurden als ergänzende Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden die interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) berücksichtigt, ergänzt um die Ergebnisse der gepoolten Sicherheitspopulation, welche aBCC-Patienten aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), SHH3925g (Phase I), SHH4437g und SHH4610g umfasst.

Bei allen berücksichtigten Studien 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) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“.

Ergebnisse zur Wirkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) und zum Auftreten von Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC wurden in einer bibliographischen Literaturrecherche und in einer ergänzend durchgeführten Zentrenbefragung getrennt voneinander erhoben und im Dossier dargestellt. Die Suche erfolgte getrennt für die Indikationen laBCC und smBCC, ferner wurde die Suche hinsichtlich des zu suchenden Studientyps solange nicht eingeschränkt, bis Quellen der höchst verfügbaren Evidenzstufe gefunden wurden. Für beide Patientengruppen sind in der Literatur Einzelfallberichte zu Spontanremissionen und zur Wirkung von BSC dokumentiert, die jedoch mindestens einem Ausschlusskriterium zuzuordnen waren. Einzelfallberichte sind gemäß

den Vorgaben der VerFO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) der Evidenzstufe V zuzuordnen (42).

Für den Vergleich von Vismodegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde die Evidenz zu BSC für laBCC und smBCC adäquat aufbereitet. Durch den Vergleich von BSC mit der als „nicht vergleichend“ eingestuften Studie SHH4476g (ERIVANCE) verändert sich der Evidenzgrad im Dossier. Die 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) (42) einen Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).

### **Studienqualität**

Bei den im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studien handelt es sich nicht um RCT, sondern um einarmige interventionelle und nicht-interventionelle Studien. Unter Anwendung der Vorgaben der VerFO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) (42) wurde für alle berücksichtigten Studien keine Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen, da es sich nicht um randomisierte, kontrollierte Studien handelt. Das Verzerrungspotential wurde abschließend auf Studien- und Endpunktebene als „nicht zutreffend“ eingestuft.

Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien, welche für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die abschließende Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden fünf Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien:

- 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 Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) um eine einarmige Studie von hoher Qualität handelt, welche alle fünf zuvor genannten Kriterien erfüllt. Zusätzlich zu den Einzelstudien ergibt sich durch den im Dossier durchgeführten Vergleich von Vismodegib versus BSC ein Konstrukt, das einer retrospektiv vergleichenden Studie entspricht. Die Studienmethodik und eine mögliche Verzerrung der Studien und Endpunkte sind in Anhang 4-E und Anhang 4-F im Detail dokumentiert. Die genaue Begründung der Wahl der vorgelegten Unterlagen ist in Abschnitt 4.3.2 ausführlich beschrieben.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

In der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vismodegib in den beiden seltenen bzw. sehr seltenen Indikationen laBCC und smBCC



wurden die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ORR, OS, DOR, PFS sowie HRQoL untersucht. Ergänzend zu den IRF-bewerteten Ansprechraten (primäre Analyse) wurde im vorliegenden Dossier auch die Auswertung der Endpunkte durch den Prüfarzt als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Die Ergebnisse von allen weiteren interventionellen und nicht-interventionellen Studien zur Wirksamkeit zu den zuvor genannten Endpunkten (sofern verfügbar) wurden als Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die Darstellung der drei nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke liefert ergänzende wichtige Erkenntnisse aus dem Versorgungsalltag (*real world data*).

Der patientenrelevante Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in den Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) und in der gepoolten Sicherheitspopulation untersucht und im Dossier dargestellt.

Abschließend ist zu betonen, dass die Prävalenz der seltenen Erkrankung laBCC sowie der sehr seltenen Erkrankung smBCC mit den Prävalenzkriterien einer Orphan-Indikation vergleichbar ist, wodurch die Möglichkeiten der Generierung von Evidenz stark eingeschränkt sind (37).

### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben (OS) zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Das OS wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das OS eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/FDA: „*time from randomization to death from any cause*“). *Time to event*-Endpunkte wie Gesamtüberleben sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bei vielen Krebsarten zu variabel (44), so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

### ***Objektive Ansprechrate***

Bei Tumorerkrankungen mit einem erheblichen therapeutischen Bedarf, wie bei den im vorliegenden Dossier betrachteten Indikationen laBCC und smBCC, stellt die objektive Ansprechrate (ORR) einen möglichen Endpunkt dar, der in dieser speziellen Situation belastbare Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens liefert. Die EMA empfiehlt für exploratorische Phase II-Studien explizit die Erhebung der ORR nach internationalen Standards (RECIST) (13). Die ORR ist gemäß FDA definiert als die Summe der Patienten mit partieller und kompletter Remission. Daher kann in dieser Situation ORR als Maß für die Antitumoraktivität der Therapie auch in einer einarmigen Studie evaluiert werden (134). Eine externe Bewertung des Tumoransprechens (IRF-Bewertung) und Anwendung von standardisierten und präspezifizierten Kriterien für die Antwortdefinition, wie in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE)-Studie durchgeführt, wird ausdrücklich

empfohlen. Auch erlaubt die IRF-Bewertung eine Minimierung des Verzerrungspotentials. Die Patientenrelevanz speziell dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität wird mit dem Fehlen von Spontanremissionen begründet. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar (12). Die Patientenrelevanz ergibt sich dadurch, dass sich ein Ansprechen auf die Therapie und Reduktion des Tumors positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt (17-20).

### ***Dauer des Ansprechens***

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem frühesten qualifizierenden Ansprechen und dem frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes. Die Zeit bis zum Progress bedeutet für den Patienten einen stabilen Krankheitszustand mit einer Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung. Die zuvor getroffenen Anmerkungen zur IRF-Bewertung gelten analog.

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien in der gültigen Version 1.1 (48) oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintritt. Die EMA erachtet PFS neben OS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, unabhängig davon, ob darüber hinaus eine Verbesserung des OS gezeigt werden kann. Eine PFS-Verlängerung ist für die EMA ein Benefit für den Patienten (12). Genauer begründet wurde dies von der *CHMP Scientific Advisory Group*. Für diese besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Progression und dem Beginn bzw. der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome. Eine Verbesserung des PFS sei wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Wiedereinsatzes oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe (53).

Auch für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) stellen Tumoransprechen und PFS eigenständige, klinisch relevante Endpunkte mit überragender Bedeutung für den Therapiealltag dar. Die klinische Relevanz des PFS wird einerseits daraus abgeleitet, dass eine Progression mit unmittelbarer Todesangst verbunden ist. Die ADO hebt darüber hinaus die Operationalisierung der Endpunkte Ansprechen und PFS über formale Kriterien hervor (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), 2012). Die allgemeine Akzeptanz von Zulassungsbehörden sowie medizinischen Fachgesellschaften und Experten zeigt, dass PFS als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt wird.

In der einarmigen Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde anhand der genannten Kriterien der Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression durch den Prüfarzt (INV-bewertetes PFS) und unabhängig durch die *Independent Review Facility* (IRF-bewertetes PFS) beurteilt. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in der Onkologie sehr variabel (44), so dass ohne einen vergleichenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft. Die allgemeine Lebensqualität wurde für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) mittels des etablierten und validierten Instruments SF-36 (*Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey*) dargestellt. In der Studie MO25616 wird die krankheitsbezogene Lebensqualität mittels des etablierten und validierten Instrumentes Skindex-16 dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

In - wie im vorliegenden Dossier dargestellten - einarmigen Studien ist es generell schwierig, unerwünschte Ereignisse niedrig verzerrt zu erheben. Aufgrund des Studiendesigns ist schlecht abgrenzbar, welche der aufgetretenen Ereignisse krankheitsspezifisch und welche auf die Therapie bzw. BSC zurückzuführen sind. Auch aus diesem Grund erfolgt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für unerwünschte Ereignisse als „hoch“. Dieser Limitation trägt die Darstellung der Ergebnisse zur gepoolten Sicherheitspopulation Rechnung.

**Zusammenfassend** lässt sich vor dem Hintergrund der Seltenheit der beiden Indikationen und der sehr schlechten Evidenzlage sagen, dass die verfügbaren Studien für den Wirkstoff Vismodegib eine valide Evidenz darstellen. Die Generierung von Evidenz ist in diesem Fall stark erschwert, sodass Denkmodelle zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung aus Orphan-Indikationen in Betracht gezogen werden müssen. Nach Ansicht von ROCHE wurden im vorliegenden Dossier umfassende Studienergebnisse der bestmöglichen Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC dargestellt, die zu einer fundierten Beurteilung eines Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen werden können.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Vismodegib war der erste zugelassene Vertreter der innovativen Wirkstoffklasse der *Hedgehog*-Signalweg-Inhibitoren und ist weiterhin die einzige zugelassene und in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie zur Behandlung von laBCC und smBCC. Vismodegib ermöglicht eine zielgerichtete medikamentöse Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom. Patienten mit laBCC und smBCC stand bis zur Zulassung von Vismodegib keine Therapieoption mehr zur Verfügung – sie galten als austherapiert. Vismodegib wurde daher als größter je gesehener Fortschritt in der Therapie von Patienten mit BCC angesehen (9) - „*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.*“

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib wurden dem G-BA Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC eingereicht. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Vismodegib beim fortgeschrittenen BCC eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Therapiealternative darstellt. Basierend hierauf wurde dem Arzneimittel ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die laBCC-Population** zugesprochen.

Im vorliegenden Dossier wird neben einer umfassenden Berücksichtigung der in den TrG genannten Forderungen der vom G-BA geforderte Nachweis der Patientenrelevanz des primären Endpunktes ORR erbracht. Die neuen Analysen zum Sicherheitsprofil von Vismodegib bestätigen das bereits bekannte günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib mit den erwarteten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen. Basierend auf dieser neuen, noch umfassenderen Datenbasis zu Vismodegib und vor dem Hintergrund des weiterhin unverändert hohen medizinischen Bedarfs für die als „austherapiert“ geltenden Patienten mit fortgeschrittenem BCC sieht ROCHE den im ersten Nutzenbewertungsdossier beanspruchten beträchtlichen Zusatznutzen für Vismodegib im vorliegenden Dossier als bestätigt und gerechtfertigt an.

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen von Vismodegib (Erivedge®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei laBCC und smBCC begründet sich in erster Linie auf den Ergebnissen für den Endpunkt ORR aus der Zulassungsstudie SHH4476g

(ERIVANCE) sowie ergänzend auf den Ergebnissen für die Endpunkte ORR, DOR und PFS aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE), MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP), SHH3925g (Phase I) und den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke. Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden alle genannten interventionellen Studien und die gepoolte Analyse der Sicherheitspopulation (SHH4476g, SHH3925g, SHH4437g und SHH4610g) herangezogen. Es wurde gezeigt, dass die zugrundeliegende Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden kann (Abschnitt 4.3.2.3.2.1; Tabelle 4-64).

Tabelle 4-169: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4476g (ERIVANCE)	SHH4476g (ERIVANCE)
	<b>Final-konfirmatorische Analyse – Prüfarzt-Bewertung<sup>a</sup></b> N=38 <sup>b,c</sup>	<b>30-Monats-Update – Prüfarzt-Bewertung<sup>a</sup></b> N=38 <sup>b,c</sup>
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>radiographischer Tumorbewertung</b>	1	1
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>klinischer Tumorbewertung</b>	37	37
Quelle: MORSE Post hoc-Responder Analyse (14). a: <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population; b: Anzahl Patienten mit dokumentiertem Tumoransprechen; c: alle Visiten wurden berücksichtigt.		

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen vom 06. Februar 2014 eine Erläuterung und Darstellung der Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR) gefordert. In einer post hoc durchgeführten Analyse der 38 Prüfarzt-bestätigten Patienten mit dokumentiertem Ansprechen aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE, final-konfirmatorische Analyse und 30-Monats-Update) wurde das Tumoransprechen nur für einen einzigen Patienten auf bildgebende Verfahren zurückgeführt (siehe Tabelle 4-169). Für diesen Patient wurde ein Ansprechen auf Basis bildgebender Verfahren, aber nicht aufgrund des klinischen Ansprechens auf Basis der Kriterien Ulzeration und äußere Tumormaße berichtet. Für 37 Patienten wurde ein Ansprechen aufgrund klinischer Kriterien berichtet. Somit kommt radiographischen Verfahren lediglich eine ergänzende und unterstützende Bedeutung zu. Zusammenfassend werden die hier dargestellten Daten zum primären Endpunkt ORR in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) als patientenrelevant betrachtet, da sie auf Kriterien beruhen, die der G-BA in den TrG vom 06. Februar 2014 für laBCC und smBCC als patientenrelevant eingestuft hat. Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR aus anderen berücksichtigten Studien erlauben keine entsprechend differenzierte Analyse.

Tabelle 4-170: Ergebnisse zum primären Endpunkt ORR aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienergebnisse zum Endpunkt ORR – neue Datenschnitte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)						
	SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update			MO25616 (STEVIE) 500 Patienten		
	Gesamt- population n/N (%)	laBCC n/N (%)	smBCC n/N (%)	Gesamt- population n/N (%)	laBCC n/N (%)	smBCC n/N (%)
<b>ORR</b> <b>Anz. der Patienten mit Ansprechen (%)<sup>a</sup></b>	54/96 (56,3)	38/63 (60,3 <sup>b</sup> )	16/33 (48,5 <sup>b</sup> )	299/464 (64,4 <sup>c</sup> )	289/437 (66,1 <sup>c</sup> )	10/27 (37,0 <sup>c</sup> )
Quellen: Studienberichte von STEVIE und ERIVANCE (15, 16). a: SHH4476g (ERIVANCE): Prüferarztbewertung für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population; MO25616 (STEVIE): Prüferarztbewertung für die ITT-Population. b: SHH4476g (ERIVANCE): 20 von 38 laBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen (CR); 0 von 16 smBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen. c: MO25616 (STEVIE): 148 von 289 laBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen (CR); 2 von 10 smBCC-Patienten mit Ansprechen zeigten ein komplettes Ansprechen.						

Neue verfügbare Datenschnitte für die Studien SHH4476g (ERIVANCE, 30-Monats-Update) und MO25616 (STEVIE, Interimsanalyse nach Einschluß von 500 Patienten) bestätigen die bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren berichteten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-170). Zum 30-Monats-Update in Studie SHH4476g (ERIVANCE) wird bei Bewertung durch den Prüferarzt für 38 (60,3%) Patienten mit laBCC und für 16 (48,5%) Patienten mit smBCC ein Ansprechen festgestellt. Für die Studie MO25616 (STEVIE) wird für 289 (66,1%) Patienten mit laBCC und zehn (37,0%) Patienten mit smBCC ein Ansprechen berichtet. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse in den Studien ML28296 (RegiSONIC), ML29670 (NIELS) und Viscusi & Hanke bestätigen die in Tabelle 4-82 berichteten Ergebnisse zum Ausmaß des Ansprechens in der klinischen Routine. Zu beachten ist, dass die Methodik der Datenerhebung in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) sich von den weiteren hier als Sensitivitätsanalysen berichteten Ergebnissen unterscheidet.

Aus der Literaturrecherche und aus der Befragung dermatoonkologischer Zentren ergaben sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von BSC und auf Spontanremissionen. Da keine Wirksamkeit von BSC auf die objektive Ansprechrate anzunehmen ist, entspricht in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC in der primären IRF-Bewertung 42,9% (laBCC) und 30,3% (smBCC). In den seltenen Indikationen laBCC und smBCC stellen die großen Behandlungseffekte für den Endpunkt ORR (IRF-Bewertung) im Vergleich zu BSC (Annahme keine Wirksamkeit) eine

bisher nicht erreichte Verbesserung dar, die gleichzeitig patientenrelevant ist, wie in Tabelle 4-170 ausgeführt.

Hypothetische Berechnungen zeigen zudem, dass Vismodegib in einer vergleichenden Studie erst bei Ansprechraten für BSC von über 25% bei laBCC und über 10% bei smBCC keine signifikanten Vorteile gegenüber BSC mehr hätte (siehe Tabelle 4-78). Insgesamt erscheint es daher sehr unwahrscheinlich, dass in einer RCT im BSC-Arm derart hohe Ansprechraten beobachtet worden wären. Die aus den einarmigen Studien extrahierten Daten stellen somit die bestmögliche Evidenz dar.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – neue Datenschnitte aus den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE)</b>						
	<b>SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update</b>			<b>MO25616 (STEVIE) 500 Patienten</b>		
	<b>Gesamt- population n/N (%)</b>	<b>laBCC n/N (%)</b>	<b>smBCC n/N (%)</b>	<b>Gesamt- population n/N (%)</b>	<b>laBCC n/N (%)</b>	<b>smBCC n/N (%)</b>
<b>DOR Mediane Zeit (Monate)<sup>b</sup></b>	16,1	26,2	14,8	22,7	22,7	13,9
<b>PFS Mediane Zeit (Monate)<sup>b</sup></b>	12,9	12,9	9,3	20,3	21,7	14,8
<b>OS Ereignisrate<sup>a</sup></b>	30/96 (31,3)	13/63 (20,6)	17/33 (51,5)	29/501 (5,8)	26/470 (5,5)	3/31 (9,7)
	<b>SHH4476g (ERIVANCE) 12-Monats-Update</b>			<b>MO25616 (STEVIE) 500 Patienten</b>		
<b>HRQoL<sup>c,d</sup></b>	MCS EoS:-3,54 PCS EoS:-4,96	MCS EoS:-4,01 PCS EoS:-4,63	MCS EoS:-2,60 PCS EoS:-5,61	-14,6	-15,8	5,2
Quellen: CSRs STEVIE (16) und ERIVANCE (15) sowie Post-hoc-Analysen (21, 22). a: SHH4476g (ERIVANCE): <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population; MO25616 (STEVIE): ITT-Population. b: SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarztbewertung für die <i>Efficacy-Evaluable</i> -Population; MO25616 (STEVIE): Prüfarztbewertung für die ITT-Population. c: SHH4476g (ERIVANCE): SF-36 MCS und PCS; Veränderung zu EoS. Eine negative Veränderung entspricht einer Verschlechterung der Lebensqualität. d: MO25616 (STEVIE): Skindex-16 Gesamtscore (Dimensionen Symptome, Emotionen und Funktion), Veränderung zu EoT (Visite zum Therapieende). Eine negative Veränderung entspricht einer Verbesserung der Lebensqualität.						

Als Basis der Nutzenbewertung dienen in erster Linie die Ergebnisse zum IRF-bewerteten primären Endpunkt ORR, die als beträchtlich einzustufen sind (siehe Tabelle 4-170). Ergänzend hierzu stellen die Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse zu den Endpunkten ORR, DOR und PFS in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) klinisch hoch relevante Vorteile gegenüber einer Behandlung mit der tumorunspezifischen ZVT BSC dar (siehe Tabelle 4-171).

Der G-BA hat in den TrG vom 06. Februar 2014 weitergehende Daten zur Dauer des Ansprechens (DOR) gefordert. In der Bewertung durch den Prüfarzt (IRF-Bewertung nicht durchgeführt) zum 30-Monats-Update von Studie SHH4476g (ERIVANCE) ergibt sich eine Dauer des Ansprechens von 26,2 Monate für laBCC und 14,8 Monate für smBCC (siehe Tabelle 4-82). Für Studie MO25616 (STEVIE, 500 Patienten) wird eine Dauer des Ansprechens von 22,7 Monaten für laBCC und 13,9 Monaten für smBCC berichtet (siehe Tabelle 4-171). Die in Zusammenhang mit der ersten Nutzenbewertung geäußerte Unsicherheit hinsichtlich der Dauer des Ansprechens kann als ausgeräumt betrachtet werden, die erweiterten Ergebnisse aus den nicht-interventionellen Studien ML29670 (NIELS), ML28296 (RegiSONIC) und Viscusi & Hanke unterstützen die Nachhaltigkeit des Ansprechens.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkte zur Sicherheit aus den interventionellen Studien SHH4476g (ERIVANCE), der MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SHH4476g (ERIVANCE) Final-konfirmatorische Analyse	SHH4476g (ERIVANCE) 30 Monate	MO25616 (STEVIE) 300 Patienten	MO25616 (STEVIE) 500 Patienten	SHH4811g (US-EAP)	SHH3925g (Phase I)
<i>Berücksichtigung im Dossier</i>	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	2013
<b>Gesamtrate UE (%)</b>						
laBCC	100,0	<b>100,0</b>	92,4	<b>98,3</b>	98,4	100,0
smBCC	100,0	<b>100,0</b>	95,5	<b>100,0</b>	96,5	100,0
<b>Gesamtrate Schwerwiegender UE (%)</b>						
laBCC	26,8	<b>39,4</b>	17,6	<b>20,5</b>	14,5	0,0
smBCC	21,2	<b>24,2</b>	18,2	<b>35,5</b>	15,8	12,6
<b>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten (%)</b>						
laBCC	15,5	<b>25,4</b>	15,5	<b>38,0</b>	8,1	0,0
smBCC	6,1	<b>15,2</b>	9,1	<b>16,1</b>	3,5	12,6
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 3 (%)</b>						
laBCC	28,2	<b>35,2</b>	33,8	<b>31,8</b>	17,7	0,0
smBCC	27,3	<b>36,4</b>	40,9	<b>51,6</b>	22,8	37,6
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 4 (%)</b>						
laBCC	9,9	<b>15,5</b>	7,2	<b>4,9</b>	9,7	0,0
smBCC	3	<b>6,1</b>	0,0	<b>3,2</b>	5,3	12,6



<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 5 (%)</b>						
laBCC	8,5	<b>9,9</b>	3,2	<b>4,1</b>	1,6	0,0
smBCC	3	<b>3</b>	4,5	<b>6,5</b>	1,8	0,0
<b>Anzahl (%) Todesfälle<sup>a</sup></b>						
laBCC	9 (12,6)	<b>16 (22,5)</b>	11 (3,7)	<b>26 (5,2)</b>	1 (2)	0 (0,0)
smBCC	7 (21,2)	<b>17 (51,5)</b>	2 (0,7)	<b>3 (0,6)</b>	2 (4)	0 (0,0)
<b>Anzahl (%) Plattenepithelkarzinom</b>						
laBCC	9 (12,7)	<b>9 (12,7)</b>	3 (1,1)	<b>8 (1,7)</b>	6 (9,7)	NB
smBCC	3 (9,1)	<b>3 (9,1)</b>	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>	0 (0,0)	NB
<b>Schwangerschaftsbezogene Ereignisse</b>						
laBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
smBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
Quellen: CSR ERIVANCE (15, 24); STEVIE 300 und 500 Pat. (16, 25); SHH4811g CSR (26) und SHH3925g CSR (27-29).						
a: In der MO25616 (STEVIE)-Studie wurde bei 2 Patienten vom Prüfarzt ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib gesehen, aufgrund dessen ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte.						
NB: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

In Tabelle 4-172 sind die neuen Daten aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERVANCE) und der Studie MO25616 (STEVIE) zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse den Ergebnissen aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren gegenübergestellt. Es kam gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu keinen neuen Sicherheitsbefunden. Auch die Auswertung der gepoolten Sicherheitspopulation bestätigt diese Aussage. Alle in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) dokumentierten UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. SUE, bei denen ein Zusammenhang vom behandelnden Arzt mit der Vismodegib-Therapie festgestellt wurde, traten bei drei laBCC- und einem smBCC-Patienten auf.

### **laBCC**

Bei Patienten mit laBCC stellt die hohe IRF-bewertete Objektive Ansprechrate von 42,9% im Vergleich zur Annahme einer fehlenden Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Zusatznutzen bei IRF-bewerteter ORR ist somit als beträchtlich einzustufen. Die in diesem Dossier ergänzend dargestellten neuen Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten DOR und PFS aus den Analysen der letzten verfügbaren Datenschnitte und die aus dem klinischen Alltag stammenden Erkenntnisse aus den nicht-interventionellen Studien bestätigen die eindeutige Wirksamkeit von Vismodegib in dieser Patientenpopulation.

Zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse führten die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus neuen Datenschnitten für die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sowie der „gepoolten Sicherheitspopulation“ gegenüber dem ersten

Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge®) zu keinen neuen Erkenntnissen. Die europäische Arzneimittelkommission CHMP hat die dargestellten Daten zur **gepoolten Sicherheitspopulation** positiv bewertet. Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Vismodegib (Erivedge®) konsistent. Es traten keine neuen Sicherheitsbefunde auf (23). Alle in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dokumentierten UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. SUE, bei denen vom behandelnden Arzt ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie festgestellt wurde, traten bei drei laBCC-Patienten auf. Die gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren erhöhten SUE-Gesamtraten könnten auf die längeren Beobachtungszeiträume zurückzuführen sein. Die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle, bei denen vom Prüfarzt ein Zusammenhang zwischen der Vismodegib-Einnahme und dem Ereignis dokumentiert wurde, ist bei Vismodegib gering. Die Analyse dieser Todesfälle ist Gegenstand intensiver Untersuchungen der Arzneimittelsicherheit von ROCHE.

Insgesamt zeigen diese aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE), aus der mit mehr als 500 Patienten großen MO25616 (STEVIE)-Studie und aus der „Analyse der gepoolten Sicherheitspopulation“ stammenden neuen Ergebnisse, dass die Vismodegib-Therapie von der Mehrzahl der Patienten sehr gut vertragen wurde und dass Vismodegib über ein bekanntes und günstiges Nutzen-Risiko-Profil bei der Behandlung des laBCC verfügt. Der Vergleich gegenüber BSC stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar.

**Zusammenfassend** wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, der umfassenden Berücksichtigung der in den TrG genannten Forderungen des G-BA, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen wird der **Zusatznutzen von Vismodegib in der Indikation laBCC als beträchtlich** eingestuft.

### **smBCC**

Bei Patienten mit smBCC stellt die hohe IRF-bewertete Objektive Ansprechrates von 33,3% im Vergleich zur Annahme einer fehlenden Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Zusatznutzen bei IRF-bewerteter ORR ist somit als beträchtlich einzustufen. Die in diesem Dossier ergänzend dargestellten neuen Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten DOR und PFS aus den Analysen der letzten verfügbaren Datenschnitte und die aus dem klinischen Alltag stammenden Erkenntnisse aus den nicht-interventionellen Studien bestätigen die eindeutige und vielversprechende Wirksamkeit von Vismodegib in dieser Patientenpopulation. Zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse führten die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus neuen Datenschnitten für die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) und der „gepoolten Sicherheitspopulation“ gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge®) zu keinen neuen Erkenntnissen. Alle in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dokumentierten UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. SUE, bei denen vom behandelnden Arzt ein Zusammenhang mit der

Vismodegib-Therapie festgestellt wurde, trat bei einem smBCC-Patienten auf. Die gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren erhöhten SUE-Gesamtraten könnten auf die längeren Beobachtungszeiträume zurückzuführen sein. Die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle, bei denen vom Prüfarzt ein Zusammenhang zwischen der Vismodegib-Einnahme und dem Ereignis dokumentiert wurde, ist bei Vismodegib gering. Die Analyse dieses Todesfalls ist Gegenstand intensiver Untersuchungen seitens der Arzneimittelsicherheit von ROCHE. Insgesamt unterstützen diese Ergebnisse das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib auch in der smBCC-Patientenpopulation. Der Vergleich gegenüber BSC stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar.

**Zusammenfassend** wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, der umfassenden Berücksichtigung der in den TrG genannten Forderungen des G-BA, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen wird der **Zusatznutzen von Vismodegib in der Indikation smBCC als beträchtlich** eingestuft.

#### 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 4-173: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC)	beträchtlich
Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC)	beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils*

*für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich vorgenommen.

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

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

##### ***laBCC***

In der seltenen Indikation laBCC, für das weder eine operative Behandlung noch eine Behandlung mit Strahlentherapie in Frage kommt, bestand für diese vor der Zulassung von Vismodegib als „austherapiert“ geltenden Patienten ein hoher therapeutischen Bedarf, da keine wirksame und tumorspezifische Therapie verfügbar war. In frühen Stadien der langsam voranschreitenden Erkrankung existieren in der Regel gute Behandlungsmöglichkeiten, die oft auch eine Heilung versprechen. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Patientenpopulation, die in dieses stark fortgeschrittene Stadium kommt, sehr klein ist. Dies bestätigen entsprechende epidemiologische Schätzungen (215 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2016, siehe Modul 3).

##### ***smBCC***

Bei BCC handelt es sich um eine onkologische Erkrankung, die nur sehr selten metastasiert. Es existieren in der Literatur nur wenige Erfahrungsberichte hierzu. Auch für die Indikation smBCC kann deshalb angenommen werden, dass diese Patientenpopulation sehr klein ist. Dies bestätigen ebenfalls die epidemiologischen Schätzungen (9 prognostizierte inzidente Patienten in Deutschland für 2016, siehe Modul 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.

Eine Möglichkeit, mit diesen kleinen Populationen umzugehen, wurde in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) gewählt. Es handelt sich dabei um eine einarmige Studie. Sie ist dennoch nicht „unkontrolliert“, da sie im vorliegenden Dossier mit einer externen Kontrolle vorgelegt wird (s. auch ICH E10 (71)). Damit eine solche Kontrollgruppe als überzeugend gelten kann, müssen verschiedene Randbedingungen erfüllt sein (ICH E10) (71):

- (i) Objektive Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden kann.

- (ii) Sehr großer Behandlungseffekt.
- (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 (11, 64) und die Patienten sind austherapiert, so dass der Endpunkt ORR sehr verlässlich vorhergesagt werden kann.

**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. In Deutschland sind außer Vismodegib bis dato keine weiteren Arzneimittel zur tumorspezifischen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem BCC zugelassen (Stand: November 2015) Damit existieren keine geeigneten aktiven Komparatoren. Es verbleiben (a) *Placebo* und (b) *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 (a)** Placebo wäre im Prinzip eine mögliche Vergleichstherapie, ist aber vor dem Hintergrund der Seltenheit und dem erwarteten Verlauf der Erkrankung (i. e. Fehlen von Spontanremissionen) evidenzbezogen kein Mehrwert. Gleichzeitig ist diese Option aus ethischen Gründen zu verwerfen, da austherapierte Patienten mit einer schweren Erkrankung von einer möglichen Placebothherapie überzeugt werden müssten.

**Ad (b)** Best Supportive Care: Entsprach vor Zulassung von Vismodegib der 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.“ (69). Ein kuratives Behandlungsziel wird mit Best Supportive Care nicht verfolgt. Die bis dato nicht nachgewiesene antitumorale Wirksamkeit dieser supportiven Mittel in Verbindung mit der geringen Fallzahl lässt bereits innerhalb des BSC-Arms 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, brächte ein solcher Arm im Hinblick auf den Evidenzgewinn wenig.

**Konsequenz für das Design der Studie:** Ein paralleler Kontrollarm erscheint unter den gegebenen Voraussetzungen zunächst ethisch nicht vertretbar zu sein und auch keinen Evidenzgewinn zu generieren. 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.*“ (131), S. 34). Die im vorliegenden Dossier dargestellten einarmigen Studien stellen die aufgrund fehlender Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC die bestmögliche Evidenz dar. Gleichzeitig sind alle in der ICH E10 (71) genannten Kriterien für einen überzeugenden Einsatz von externen historischen Kontrollen für die Indikationen laBCC bzw. smBCC erfüllt. 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 Kontrolle als der in dieser Situation beste und auch ethisch vertretbarste Weg zum Evidenzgewinn. Analog den Vorschlägen aus der ICH E10 (71) werden mehrere externe Kontrollen (d. h. Ergebnisse aus verschiedenen Studien/Publicationen) 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 2005<sup>13</sup>,

---

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

Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Alle im vorliegenden Dossier ausgewerteten Endpunkte sind nach Überzeugung von ROCHE im Anwendungsgebiet von Vismodegib als patientenrelevant einzustufen. Ausführliche Begründungen für diese Einschätzung zum jeweiligen Endpunkt sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

---

<sup>14</sup> 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.

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

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

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studienbezeichnung	Quelle
<b>SHH4476g (ERIVANCE)</b>	<p>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</p> <p><b>Publikationen</b></p> <p>Sekulic et al. 2012. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i>, 366(23):2171-9 (45)</p> <p>Sekulic et al. 2015. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 72:1021-6 (68)</p> <p><b>Final-konfirmatorischer Studienbericht</b></p> <p>Genentech, Inc. 2011</p> <p>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 (Report Date: 6 September 2011) (24)</p> <p><b>Zwischenbericht zur Studie (CSR 30 Monate)</b></p> <p>Genentech, Inc. 2014</p> <p>Interim Clinical Study Report – SHH4476g: 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 (Report Date: 24 April 2014; REPORT NO. 1057487) (15)</p> <p><b>Finaler Studienbericht</b></p> <p>Genentech, Inc. 2014</p> <p>SHH4476g Final 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. 2014 (90)</p> <p><b>6-Monats-Update-Report</b></p>



Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Genentech, Inc. 2011 Data cutoff date: 26 May 2011; Report date: 2 November 2011 (96)</p> <p><b>12-Monats-Update-Report</b> Genentech, Inc. 2012 EMA 120 Day Response: generated 24 JUL 12 (99)</p> <p><b>18-Monats-Update-Report</b> Genentech, Inc. 2012 Generated 29 May 2012 (97)</p> <p><b>24-Monats-Update-Report</b> Genentech, Inc. 2013 Generated 03 Apr 2013 (Database FREEZE 29 NOV2012) (98)</p> <p><b>30-Monats-Update-Report</b> Genentech, Inc. 2014 SHH4476g Interim Clinical Study Report (30 months update), 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 (15)</p> <p><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b> Statistischer Analyseplan (SAP) Genentech, Inc. 2011 Statistical Analysis Plan, Amendment 1, 17 November 2008, Statistical Analysis Plan, 28 July 2008; siehe CSR final-konfirmatorisch, Appendix 12.1.9, S. 1315ff (24)</p> <p><b>Protokoll der Studie</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Protocol ERIVANCE: Synopsis Research Report 1060896 (PROTOCOL SHH4476g); Report Number 1060896 (135)</p> <p><b>Studienregistereinträge</b> Genentech, Inc. 2015 <i>Clinicaltrials.gov</i>: NCT00833417: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma; official Title: A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-arm, Two-cohort Trial</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma; aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833417?term=NCT00833417&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833417?term=NCT00833417&amp;rank=1</a> (74)</p> <p>ICTRP 2* (72, 73)</p> <p>EU-CTR (75)</p> <p>PharmNet.Bund (76)</p> <p>Roche Trials Database (77)</p> <p><b>Post-hoc-Analysen</b></p> <p>F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2015</p> <p>Nachberechnungen zur SHH4476g (ERIVANCE) Studie: Statistische Analysen zur Gesamtpopulation und Subgruppenanalysen (21)</p>
<p><b>MO25616 (STEVIE)</b></p>	<p>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</p> <p><b>Publikation</b></p> <p>Basset-Seguín et al. 2015. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. <i>Lancet Oncol</i>, 16:729-36 (65)</p> <p><b>Zwischenbericht zur Studie (CSR)</b></p> <p>F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2014</p> <p>Interim Clinical Study Report – MO25616 – 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. RESEARCH Report No. 1059524, June 2014 (16)</p> <p>F. Hoffmann-La Roche-Ltd. 201X</p> <p>MO25616 (STEVIE) - Section 5.3.5.4: DSMB Safety Report, External Assessment of Relatedness of Second Primary Malignancies, Squamous Cell Carcinoma, Keratitis, Fractures, and Deaths (Death NOS/Sudden Death/Cardiac Death) from Study MO25616 (STEVIE) (91)</p> <p><b>DSMB-Update-Report 150 Patients</b></p> <p>F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2012</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	Clinical cut-off: 17 May 2012, Date: 08 Jul 2013 (100)
	<b>DSMB-Update-Report 300 Patients</b>
	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2013
	Clinical cut-off: 19 October 2012, Date: 10 January 2013 (25)
	<b>DSMB-Update-Report 300 Patients <i>post-hoc</i></b>
	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2012
	Clinical cut-off: 19 October 2012, Date: 08 Jul 2013 (136)
	<b>Protokoll der Studie</b>
	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2013
	Clinical Study Protocol
	PROTOCOL NUMBER MO25616/final version 4.0, VISMODEGIB (GDC-0449) EUDRACT NUMBER 2011-000195-34. 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. Date: 08 May 2013 (101)
	<b>Studienregistereinträge</b>
	Hoffmann-La Roche 2015
	<i>Clinicaltrials.gov</i> : STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma; official Title: A Single Arm, Open-label, Phase II, Multicentre Study, to Assess the Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patient With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (BCC); aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367665?term=NCT01367665&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367665?term=NCT01367665&amp;rank=1</a> (82)
	ICTRP (81)
	EU-CTR (83)
	PharmNet.Bund (84)
	Roche Trials Database (85)
	<b><i>Post-hoc-Analysen</i></b>
	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2015
	Nachberechnungen zur STEVIE-Studie: Statistische Analysen zur Gesamtpopulation und Subgruppenanalysen (22)

Studienbezeichnung	Quelle
<b>SHH4811g (US-EAP)</b>	<p data-bbox="499 293 1423 405">A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="499 450 671 483"><b>Publikation</b></p> <p data-bbox="499 495 1423 651">Chang et al. 2014. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>, 70:60-9 (66)</p> <p data-bbox="499 685 1054 719"><b>Final-konfirmatorischer Studienbericht</b></p> <p data-bbox="499 730 783 763">Genentech, Inc. 2013</p> <p data-bbox="499 775 791 808">Clinical Study Report</p> <p data-bbox="499 819 1423 987">A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Report Date: 12 February 2013, Report Number: SHH4811g) (26)</p> <p data-bbox="499 1021 788 1055"><b>Protokoll der Studie</b></p> <p data-bbox="499 1066 783 1099">Genentech, Inc. 2010</p> <p data-bbox="499 1111 919 1144">Protocol Amendment Summary</p> <p data-bbox="499 1155 1423 1323">A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Date Final: 21 May 2010; Date Amended: 1 July 2010, 5 August 2010) (137)</p> <p data-bbox="499 1357 1102 1391"><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p> <p data-bbox="499 1402 919 1435">Statistischer Analyseplan (SAP)</p> <p data-bbox="499 1447 783 1480">Genentech, Inc. 2012</p> <p data-bbox="499 1491 1423 1615">A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Date Final: 11 Jun 2012) (138)</p> <p data-bbox="499 1648 831 1682"><b>Studienregistereinträge</b></p> <p data-bbox="499 1693 783 1727">Genentech, Inc. 2015</p> <p data-bbox="499 1738 1423 1993"><i>Clinicaltrials.gov</i>: A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma; official Title: A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma; aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter:</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p data-bbox="499 282 1423 360"><a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160250?term=NCT01160250&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160250?term=NCT01160250&amp;rank=1</a> (87)</p> <p data-bbox="499 371 1423 412">ICTRP (86)</p> <p data-bbox="499 423 1423 463">Roche Trials Database (88)</p> <p data-bbox="499 495 1423 535"><b>Subgruppen-Analysen</b></p> <p data-bbox="499 546 1423 586">Genentech, Inc. 2013</p> <p data-bbox="499 598 1423 676">SHH4811g, Subgroup Analysis; Date of Report: May 9, 2013, Final Locked Data (105)</p>
<p data-bbox="180 707 491 786"><b>SHH3925g (Phase I)</b></p>	<p data-bbox="499 707 1423 875">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</p> <p data-bbox="499 907 1423 947"><b>Publikationen</b></p> <p data-bbox="499 958 1423 1077">Von Hoff et al. 2009. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 361(12):1164-72 (46)</p> <p data-bbox="499 1088 1423 1290">LoRusso et al. 2011. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 17:2502-11 (67)</p> <p data-bbox="499 1321 1423 1361"><b>Final-konfirmatorischer Studienbericht</b></p> <p data-bbox="499 1373 1423 1413">Genentech, Inc. 2010</p> <p data-bbox="499 1424 1423 1464">Clinical Study Report</p> <p data-bbox="499 1476 1423 1711">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 (Report Date: 12 November 2010, STUDY DATES: Initiation: 23 January 2007, Completion: 3 November 2009) (27)</p> <p data-bbox="499 1742 1423 1783"><b>Addendum zum Studienbericht</b></p> <p data-bbox="499 1794 1423 1834">Genentech, Inc. 2011</p> <p data-bbox="499 1845 1423 1886">CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM</p> <p data-bbox="499 1897 1423 1937">Report Date: 17 May 2011 (28)</p> <p data-bbox="499 1968 1423 2009"><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Statistischer Analyseplan (SAP) Genentech, Inc. 2010</p> <p>siehe CSR final-konfirmatorisch, Section 9.7. Planned Statistical Methods, 9.7.1 Statistical and Analytical Plans, S. 50ff (27)</p> <p><b>Studienregistereinträge</b> Genentech, Inc. 2015</p> <p><i>Clinicaltrials.gov</i>: GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors; official Title: 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; aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607724?term=NCT00607724&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607724?term=NCT00607724&amp;rank=1</a> (93)</p> <p>ICTRP (92)</p> <p><b>Post-hoc-Analysen</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2013</p> <p>Nachberechnungen zur Phase I-Studie: Overall Best Response, Time to progression or death, Duration of response; Date of Report: 25 Jul 2013 (139)</p>
<p><b>ML28296 (RegiSONIC)</b></p>	<p>A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients</p> <p><b>Protokoll der Studie</b> Genentech, Inc. 2014</p> <p>Clinical Study Protocol Number: ML28296 (RegiSONIC)</p> <p>A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (Version Number: 3; Date Final Version 1: 19 March 2012; Version 2: 11 December 2012; Date and Time Protocol Amendment Approval: 22-Feb-2014) (104)</p> <p><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b> STATISTICAL ANALYSIS PLAN, Version 2.0 (Amendment 1) Genentech, Inc. 2013</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (Date Final: September 19, 2012; Date Amended: January 25, 2013) (140)</p> <p><b>Studienregistereinträge</b></p> <p>Genentech, Inc. 2015</p> <p>An Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (RegiSONIC); aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604252?term=NCT01604252&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604252?term=NCT01604252&amp;rank=1</a> (141)</p> <p>Roche Trials Database (89)</p> <p><b>Interim Analyse</b></p> <p>Genentech, Inc. 2015</p> <p>Interim Analysis Findings from N=88 HPI-naïve Locally Advanced BCC (laBCC) Patients Who Initiated Vismodegib-only ≤90 Days After the Date of Determination of laBCC (Data cut: Sept. 11, 2015) (32)</p>
<p><b>ML29670 (NIELS)</b></p>	<p>Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS)</p> <p><b>Finaler Beobachtungsplan</b></p> <p>Roche Pharma AG 2015</p> <p>NIS Protocol</p> <p>Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS) (VERSION NUMBER: 1.4, Date of last Version: 15-May-2015, Date Final: 22-May-2015) (142)</p> <p><b>Finaler Beobachtungsplan inkl. Amendment</b></p> <p>Roche Pharma AG 2015</p> <p>NIS Protocol</p> <p>Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell</p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Carcinoma under real world conditions (NIELS) (VERSION NUMBER: 2.0 (incl. Amendment No. 1.0), Date of last Version: 22-May-2015, Date Final: 30 October 2015) (103)</p> <p><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p> <p>Statistischer Analyseplan (SAP) Roche Pharma AG 2015</p> <p>Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS) (Version No.: Final, Date: 15 Oct 2015) (143)</p> <p><b>Studienregistereintrag</b></p> <p>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2015</p> <p>ML29670 NIELS: Erstanzeige der Anwendungsbeobachtung (AWB) NIS-Nr.: 6639; Non-Interventional Study to investigate the Effektivness, Safety and Utilization of Vismodegib on locally advanced Basal Cell Carcinoma under real world conditions (95)</p>
<b>Viscusi</b>	<p><b>Publikation der Studie</b></p> <p>Viscusi &amp; Hanke 2015</p> <p>Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. J Drugs Dermatol. 2015;14(9):956-962 (33)</p>
<b>SHH4437g</b>	<p>An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study</p> <p><b>Finaler Studienbericht</b></p> <p>Genentech, Inc. / F. Hoffmann–La Roche Ltd 2014</p> <p>Final Clinical Study Report – SHH4437g - An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study / Report No. 1060895 / November 2014 (94)</p> <p><b>Protokoll der Studie</b></p> <p>Genentech, Inc. 2012</p> <p>CLINICAL STUDY PROTOCOL, Version Number 2</p> <p>An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449</p>



Studienbezeichnung	Quelle
	(Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study (Date Final: Version 1: 1 June 2009; Date Amended: Version 2: 09 Apr 2012) (144)
	<b>Studienregistereintrag</b>
	Genentech, Inc. 2015
	<i>Clinicaltrials.gov</i> : A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study; official Title: An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study; aufgerufen am 03.12.2015, verfügbar unter:
	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959647?term=NCT+00959647&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959647?term=NCT+00959647&amp;rank=1</a> (79)
	ICTRP (78)
	Roche Trials Database (80)

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib (6. Februar 2014). Berlin: 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-037 (2. Juli 2014) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (02.07.2014). Berlin: 2014.
3. Roche Pharma AG. Anfrage auf Befristungsverlängerung zu Vismodegib (Personal Communication: email Roche an G-BA vom 05.05.2015). 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entscheid Verlängerung der Befristung. Personal Communication: 08.06.2015. 2015.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015) 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014814> (aufgerufen am 09.12.2015).
6. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines -Basal cell carcinoma of the skin. Journal of the German Society of Dermatology (JDDG). 2013;11(Supplement 3):11-6.
7. NCCN Guidelines. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015.
8. Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, et al. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee "Basal Cell Carcinoma" of the European Dermatology Forum. 2011.
9. Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2012;366:2225-6.
10. 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. Personal Communication: 28.05.2013. 2013.
11. Roche Pharma AG. „Spontanremissionen bei aBCC in deutschen Hautkrebszentren“, Abschlussbericht (MMF GmbH für Roche Pharma AG). 2015.

12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4; 13 December 2012, Oncology Working Party). 2012. p. 1-33.
13. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
14. Roche Pharma AG. Nachberechnungen Studie SHH4476g ERIVANCE: MORSE Post hoc-Responder Analyse ORR. 2015.
15. Genentech Inc. SHH4476g Interim Clinical Study Report (30 months update), 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. 2014.
16. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. MO25616 Interim Clinical Study Report, 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. 2014.
17. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3665-73.
18. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol* 2008;25(1):81-7.
19. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
20. Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer*. 2013;81(2):280-7.
21. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Nachberechnungen Subgruppenanalysen Studie SHH4476g (ERIVANCE). 2015.
22. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Nachberechnungen Subgruppenanalysen Studie MO25616 (STEVIE). 2015.
23. European Medicines Agency (EMA). CHMP Type II variation assessment report for Erivedge (20 December 2014; Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). 2014. p. 25.

24. Genentech Inc. SHH4476g 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. 2011.
25. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. MO25616 DSMB-Update 300 Patienten, 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. . 2013.
26. Genentech Inc. SHH4811g Clinical Study Report (12.02.2013), A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2013.
27. Genentech Inc. SHH3925g Clinical Study Report, 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. 2010.
28. Genentech Inc. SHH3925g Clinical Study Report Addendum, 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. 2011.
29. Genentech Inc. SHH3925g Post-hoc Analyses Safety Population / Efficacy Population treated with 150 mg Vismodegib, New Formulation; 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. . 2013.
30. F. Hoffmann-La Roche-Ltd. Integrated Summary of Safety Update, Section 5.3.5.3 Safety Update for Pooled Population (Advanced Basal Cell Carcinoma). 2013.
31. Genentech Inc, Roche Pharma AG. NIS NIELS (ML29670) 2. Zwischenanalyse (20. Januar 2016), Version Number 2.0 (incl. Amendment No. 1.0). 2016:1-85.
32. Genentech Inc. ML28296 (RegiSONIC) Data Cut; Interim Analysis Findings from N=88 HPI-naïve Locally Advanced BCC (laBCC) Patients Who Initiated Vismodegib-only  $\leq 90$  Days After the Date of Determination of laBCC (Data cut: Sept. 11, 2015). 2015.
33. Viscusi KS, Hanke CW. Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. *Journal of drugs in dermatology* : JDD. 2015;14(9):956-62.
34. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency; 2013.
35. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012. Available from:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm)  
(aufgerufen am 14.05.2013).

36. 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.
37. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und 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.
38. Nguyen-Nielsen M, Wang L, Pedersen L, Olesen AB, Hou J, Mackey H, et al. The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010. European journal of dermatology [Internet]. 2015.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib (6. Februar 2014). Berlin: 2014.
40. Lübke S. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
41. 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. Available from:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf) (aufgerufen am 08.12.2015).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 1-155.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln; 2015.
44. 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.
45. 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.

46. 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. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1164-72.
47. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Third Response Joint Assessment Report Erivedge (22.01.2013). EMEA/H/C/2602; 2013. p. 1-77.
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
49. Genentech Inc. SHH4476g Synopsis Research Report 1060896 (PROTOCOL SHH4476G); Final 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. 2014 Dec 2014. Report No.: 1060896.
50. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. 2010.
51. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Vandetanib - IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012 - Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030. 2012.
52. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
53. 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.
54. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(2):120-8.
55. Shikar 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 and quality of life outcomes*. 2006;4:71.
56. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.: Hogrefe Verlag, Göttingen; 1998. Available from: <http://www.unifr.ch/ztd/HTS/infest/WEB-Informationssystem/de/4de001/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm> (aufgerufen am 04.12.2015).
57. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *The Journal of investigative dermatology*. 1996;107(5):707-13.

58. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(6):1351-7.
59. 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. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294(6):681-90.
60. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Adequacy of Guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2006.
61. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). ICH Topic E 7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. London: European Medicines Agency; 1994.
62. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG Performance Status. 2006. Available from: [http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html) (aufgerufen am 24.04.2013).
63. 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.
64. Roche Pharma AG. Recherchen zur Spontanremission bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC / mBCC). 2015.
65. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:729-36.
66. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B-m, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70:60-9.
67. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17:2502-11.
68. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72:1021-6.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 (23. Juli 2012) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichtherapie. Berlin: 2013.

70. Everson T, Cole W. Spontaneous Regression of Cancer: Preliminary Report. *Annals of Surgery* September 1956. 144:1956. p. 366-80.
71. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). ICH Topic E 10 - Choice of Control Group in Clinical Trials. London: European Medicines Agency; 2001.
72. Genentech Inc. ICTRP: 2008-004945-27-BE. 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. 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004945-27-BE> (aufgerufen am 16.11.2015).
73. Genentech Inc. ICTRP: NCT00833417. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833417> (aufgerufen am 16.11.2015).
74. Genentech Inc. Clinicaltrials.gov: NCT00833417. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. 2015. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417> (aufgerufen am 16.11.2015).
75. Genentech Inc. EU-CTR: 2008-004945-27. 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. 2015. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-004945-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27) (aufgerufen am 16.11.2015).
76. Genentech Inc. PharmNet.Bund: 2008-004945-27. 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 (BCC). 2015. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> (aufgerufen am 16.11.2015).
77. Genentech Inc. Roche Trials Database: SHH4476g A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. 2015. Available from: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g> (aufgerufen am 17.11.2015).
78. Genentech Inc. ICTRP: NCT00959647. An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study. 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959647> (aufgerufen am 16.11.2015).
79. Genentech Inc. Clinicaltrials.gov: NCT00959647. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II



- Cancer Study 2015. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647> (aufgerufen am 16.11.2015).
80. Genentech Inc. Roche Trials Database: SHH4437g An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study. 2015. Available from: <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g> (aufgerufen am 17.11.2015).
81. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. ICTRP: 2011-000195-34. 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). 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000195-34-SE> (aufgerufen am 16.11.2015).
82. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Clinicaltrials.gov: NCT01367665. A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma 2015. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665> (aufgerufen am 16.11.2015).
83. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. EU-CTR: 2011-000195-34 (STEVIE). 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 (BCC). 2015. 1-5]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000195-34/DE> (aufgerufen am 16.11.2015).
84. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2011-000195-34. 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 (BCC). 2015. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> (aufgerufen am 16.11.2015).
85. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Roche Trials Database: MO25616 A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patient with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC). 2015. Available from: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616> (aufgerufen am 17.11.2015).
86. Genentech Inc. ICTRP: NCT01160250. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160250> (aufgerufen am 16.11.2015).
87. Genentech Inc. Clinicaltrials.gov: NCT01160250. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2015. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250> (aufgerufen am 16.11.2015).

88. Genentech Inc. Roche Trials Database: SHH4811g A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2015. Available from: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4811g> (aufgerufen am 17.11.2015).
89. Genentech Inc. Roche Trials Database: ML28296 A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients. 2015. Available from: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28296> (aufgerufen am 17.11.2015).
90. Genentech Inc. SHH4476g Final 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. 2014.
91. F. Hoffmann-La Roche-Ltd. MO25616 (STEVIE) - Section 5.3.5.4: DSMB Safety Report, External Assessment of Relatedness of Second Primary Malignancies, Squamous Cell Carcinoma, Keratitis, Fractures, and Deaths (Death NOS/Sudden Death/Cardiac Death) from Study MO25616 (STEVIE). 2014.
92. Genentech Inc. ICTRP: NCT00607724. GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2015. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00607724> (aufgerufen am 26.11.2015).
93. Genentech Inc. Clinicaltrials.gov: NCT00607724. GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607724> (aufgerufen am 26.11.2015).
94. Genentech Inc., F. Hoffmann–La Roche Ltd. SHH4437g Final Clinical Study Report, An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study. 2014.
95. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ML29670 NIS NIELS: Erstanzeige der Anwendungsbeobachtung (AWB) NIS-Nr.: 6639; Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on locally advanced Basal Cell Carcinoma under real world conditions. 2015.
96. Genentech Inc. SHH4476g 6-Months Efficacy Update 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. 2011.
97. Genentech Inc. SHH4476g Post-hoc Analyses 18-Months Data Update, 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.

98. Genentech Inc. SHH4476g Post-hoc Analyses 24-Months Data Update. 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. 2013.
99. Genentech Inc. SHH4476g Post-hoc Analyses 12-Months Data Update, 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.
100. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. MO25616 DSMB-Update 150 Patienten, 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. 2012.
101. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. MO25616 Clinical Study Protocol, Final Vers. 4.0, 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. . 2013.
102. Genentech Inc. SHH4476g Post-hoc Analyses Final Confirmatory 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. 2013.
103. Genentech Inc. ML29670 NIS NIELS Protocol, Version 2.0, Non-interventional study to investigate the effectiveness, safety and utilization of Vismodegib on locally advanced basal cell carcinoma under real world conditions (NIELS). 2015.
104. Genentech Inc. ML28296 Clinical Study Protocol, A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients. 2014.
105. Genentech Inc. SHH4811g Post-hoc Subgroup Analysis, A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2013.
106. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. Journal of skin cancer. 2011;328615.
107. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012): AWMF online; 2013 [08.12.2015]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0211\\_S2k\\_Basalzellkarzinom\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom_2013-12.pdf).
108. Tinazzi A. Efficacy endpoints in Oncology. Cytel Inc. 2013.
109. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Erivedge. International non-proprietary name: vismodegib. Procedure No. EMEA/H/C/002602; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2013. p. 1-99.
110. 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.

111. Roche Pharma AG. Comparisons of Vismodegib to Best Supportive Care, Endpoint Objective response rate (ORR); Analysis 18/DEC/2015. 2015:1-2.
112. Genentech Inc. SHH4476g 1-Year Data-Cut, Supporting Data for the Response to EMA Questions Day-120. 2012.
113. Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q17: SHH4476g 18-Months Data-Cut. 2012.
114. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *European Journal of Cancer*. 2014;50(4):774-83.
115. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2005;9(1):10-5.
116. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (PSUR (PBRER) Vismodegib/Erivedge - 30th Jan. 2015 to 29th Jul. 2015. 2015 23-Sep-2015. Report No.: 1065294.
117. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Vismodegib / Erivedge. Version 9.1. 2015.
118. Roche Pharma AG, Genentech Inc. Drug Safety Report No. 1058884: Sudden Death and Sudden Cardiac Death in Vismodegib Patients; Date: 11-Feb-2014. 2014.
119. Genentech Inc. Safety Update Vismodegib - Marketing Application: Vismodegib (GDC-0449), RO05450815. 2011 RO5450815.
120. Teperino R, Amann S, Bayer M, McGee SL, Loipetzberger A, Connor T, et al. Hedgehog partial agonism drives Warburg-like metabolism in muscle and brown fat. *Cell*. 2012;151(2):414-26.
121. Jansen PH, Joosten EM, Van Dijck J, Verbeek AL, Durian FW. The incidence of muscle cramp. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1991;54(12):1124-5.
122. 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.
123. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2000;114(5):901-8.
124. Genentech Inc. Periodic Adverse Drug Experience, Report No. 1050187. 2012.
125. Juhasz ML, Marmur ES. Systematic review of vismodegib toxicity profile in the treatment of advanced basal cell carcinomas compared to other systemic therapies in dermatology. *Journal of drugs in dermatology*. 2014;13(6):729-33.

126. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(3):422-6.
127. 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.
128. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(4):528-36.
129. 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. *Archives of dermatology*. 2000;136(12):1524-30.
130. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(7):1686-95.
131. Roche Registration Limited. Marketing Application Vismodegib. 1.2 Annex 5.14, Scientific Advice GDC-0449 / RO5450815. 2011. p. 1-631.
132. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Summary of Clinical Safety. Section 2.7.4. 2011.
133. 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. *The New England journal of medicine*. 2012;366(23):2180-8.
134. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number: 203388Orig1s000 - Medical Review(s). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. 2012.
135. F. Hoffmann-La Roche-Ltd. Protocol ERIVANCE: Synopsis Research Report 1060896 (PROTOCOL SHH4476G); Report Number 1060896. 2014.
136. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. MO25616 DSMB Update-Report 300 Patients Post-hoc, 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. 2012.
137. Genentech Inc. SHH4811g Protocol Amendment Summary, A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study Of Vismodegib In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2010.
138. Genentech Inc. SHH4811g Statistischer Analyseplan (SAP), A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma. 2012.

139. F. Hoffmann-La-Roche Ltd. Nachberechnungen zur Phase I-Studie (SHH3925g): Overall Best Response, Time to progression or death, Duration of response; Date of Report: 25 Jul 2013. 2013.
140. Genentech Inc. ML28296 (RegiSONIC) Statistical Analysis Plan (SAP), Vers. 2.0 (Amendment 1), A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients. 2013.
141. Genentech Inc. Clinicaltrials.gov: NCT01604252. An Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (RegiSONIC) 2015. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604252?term=NCT01604252&rank=1> (aufgerufen am 03.12.2015).
142. Genentech Inc. ML29670 NIS NIELS Protocol, Version 1.4, Non-interventional study to investigate the effectiveness, safety and utilization of Vismodegib on locally advanced basal cell carcinoma under real world conditions (NIELS). 2015 22.05.15. Report No.
143. Roche Pharma AG. ML29670 Statistischer Analyseplan (SAP), Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS). 2015 15.10.2015. Report No.
144. Genentech Inc. SHH4437g Clinical Study Protocol, Vers. Number 2, An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study. 2012.
145. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. 2011. Available from: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_b\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensprec\\_pu\\_bmed.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pu_bmed.htm) (aufgerufen am 04.05.2015).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“ im letzten Suchschritt	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vismodegib	28
2	erivedge	0
3	RO5450815 or "RO 5450815" or RO-5450815	0
4	RG-3616 or RG3616 or "RG 3616"	0
5	879085-55-9	0
6	GDC0449 or GDC-0449 or "GDC 0449"	14
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	33
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (Word variations have been searched)	33
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 in Trials (Word variations have been searched)	29



<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. (145)</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	241°
S2	erivedge	18°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	1°
S5	879085-55-9	0°
S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	96°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	303°
S8	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	428.213*
S9	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	241.871*
S10	ti(placebo) OR pub(placebo) OR ab(placebo)	171.267*
S11	ti(trial) OR pub(trial)	199.627*
S12	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	173.410*
S13	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	10.225*
S14	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	89.650*
S15	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	399.599*
S16	S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	1.039.348*
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.063.373*
S18	S16 NOT S17	960.043*
S19	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	4.799°
S20	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	507°
S21	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	20.915*
S22	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	2.432.736*

S23	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	106.615*
S24	S21 OR S23	106.617*
S25	S24 AND S22	29.942*
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms, Basal Cell")	16.391*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Basal Cell")	15.121*
S29	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	35°
S30	(ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)) OR (ab(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR ti(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR pub(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs))	25°
S33	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	510°
S34	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	15°
S35	S34 OR S33 OR S30 OR S29 OR S27 OR S26 OR S25 OR S19 OR S20	39.831*
S36	S7 AND S35	195°
S37	S36 AND S18	25°

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	917°
S2	erivedge	99°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	3°

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

S5	879085-55-9	727°
S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	547°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	1.126°
S8	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.134.250*
S9	ti(placebo*) OR pub(placebo*) OR ab(placebo*)	252.215*
S10	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	179.633*
S11	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	292.673*
S12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	1.372.627*
S13	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	6.616*
S14	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	999°
S15	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	30.902*
S16	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	3.622.765*
S17	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	146.317*
S18	S15 OR S17	146.326*
S19	S18 AND S16	45.107*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("basal cell carcinoma")	25.644*
S21	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	67°
S22	(ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)) OR (ab(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR ti(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs))	53°
S23	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	651°
S24	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	23°
S25	S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S14 OR S13	58.144*
S26	S25 AND S7	597°
S27	S26 AND S12	73°

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“ im letzten Suchschritt	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vismodegib	28
2	erivedge	0
3	RO5450815 or "RO 5450815" or RO-5450815	0
4	RG-3616 or RG3616 or "RG 3616"	0
5	879085-55-9	0
6	GDC0449 or GDC-0449 or "GDC 0449"	14
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	33
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (Word variations have been searched)	33
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 in Trials (Word variations have been searched)	29

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut (145). Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	241°
S2	erivedge	18°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	1°
S5	879085-55-9	0°

S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	96°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	303°
S19	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	4.799°
S20	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	507°
S21	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	20.915*
S22	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	2.432.736*
S23	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	106.615*
S24	S21 OR S23	106.617*
S25	S24 AND S22	29.942*
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms, Basal Cell")	16.391*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Basal Cell")	15.121*
S29	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	35°
S30	ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)	22°
S33	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	510°
S34	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	15°
S35	S34 OR S33 OR S30 OR S29 OR S27 OR S26 OR S25 OR S19 OR S20	39.831*
S36	S7 AND S35	195°

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	917°
S2	erivedge	99°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	3°
S5	879085-55-9	727°
S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	547°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	1.126°
S13	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	6.616*
S14	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	999°
S15	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	30.902*
S16	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	3.622.765*
S17	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	146.317*
S18	S15 OR S17	146.326*
S19	S18 AND S16	45.107*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("basal cell carcinoma")	25.644*
S21	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	67°
S22	ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR	47°

<sup>19</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

	basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)	
S23	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	651°
S24	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	23°
S25	S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S14 OR S13	58.144*
S26	S25 AND S7	597°

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

##### Suche nach Vismodegib:

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	vismodegib	28
2	erivedge	0
3	RO5450815 or "RO 5450815" or RO-5450815	0
4	RG-3616 or RG3616 or "RG 3616"	0
5	879085-55-9	0
6	GDC0449 or GDC-0449 or "GDC 0449"	14
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	33
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (Word variations have been searched)	33

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut (145).</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	241°
S2	erivedge	18°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	1°
S5	879085-55-9	0°
S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	96°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	303°
S19	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	4.799°
S20	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	507°
S21	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	20.915*
S22	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	2.432.736*
S23	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	106.615*
S24	S21 OR S23	106.617*
S25	S24 AND S22	29.942*
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms, Basal Cell")	16.391*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Basal Cell")	15.121*
S29	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	35°
S30	ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)	22°
S33	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	510°
S34	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	15°
S35	S34 OR S33 OR S30 OR S29 OR S27 OR S26 OR S25 OR S19 OR S20	39.831*



S36	S7 AND S35	195°
-----	------------	------

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>20</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	vismodegib	917°
S2	erivedge	99°
S3	RO5450815 OR "RO 5450815" OR RO-5450815	0°
S4	RG-3616 OR RG3616 OR "RG 3616"	3°
S5	879085-55-9	727°
S6	GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"	547°
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	1.126°
S13	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	6.616*
S14	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	999°
S15	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	30.902*
S16	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	3.622.765*
S17	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	146.317*
S18	S15 OR S17	146.326*
S19	S18 AND S16	45.107*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("basal cell carcinoma")	25.644*
S21	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	67°
S22	ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR	47°

<sup>20</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

	basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)	
S23	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	651°
S24	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	23°
S25	S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S14 OR S13	58.144*
S26	S25 AND S7	597°

## Suche nach Best Supportive Care (BCS):

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(BCC):ti,ab,kw	154
#2	(basaliom*):ti,ab,kw	2
#3	(basal-cell):ti,ab,kw or ("basal cell"):ti,ab,kw	522
#4	(basal):ti,ab,kw and (cell):ti,ab,kw	1.213
#5	#3 or #4	1.213
#6	(tum*r):ti,ab,kw or (*carcinom*):ti,ab,kw or (epitheliom*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (cancer*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw	104.289
#7	#5 and #6	601
#8	MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees	227
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms, Basal Cell] explode all trees	228
#10	(ulcus):ti,ab,kw or (ul*er):ti,ab,kw or (epitheliom*):ti,ab,kw or (basaliom*):ti,ab,kw	11.975
#11	(terebran*):ti,ab,kw	0
#12	#10 and #11	0
#13	(basalzellenkarzinom):ti,ab,kw or (basalzellkrebs):ti,ab,kw or (basalzellkarzinom):ti,ab,kw or (basalzellenkrebs):ti,ab,kw	0
#14	(rodent ul*er*):ti,ab,kw or (rodent ul*us):ti,ab,kw	4
#15	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #12 or #13 or #14	636
#16	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #12 or #13 or #14 (Word variations have been searched)	636
#17	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1.461
#18	(BSC):ti,ab,kw	227
#19	("best care"):ti,ab,kw	29
#20	("palliative care"):ti,ab,kw or ("palliative treatment"):ti,ab,kw or ("palliative therapy"):ti,ab,kw or ("palliative therapies"):ti,ab,kw or ("palliative treatments"):ti,ab,kw	2.653

#21	("supportive care"):ti,ab,kw or ("supportive treatment"):ti,ab,kw or ("supportive therapy"):ti,ab,kw or ("supportive therapies"):ti,ab,kw or ("supportive treatments"):ti,ab,kw	1.727
#22	("symptomati* care"):ti,ab,kw or ("symptomati* treatment"):ti,ab,kw or ("symptomati* therapy"):ti,ab,kw or ("symptomati* therapies"):ti,ab,kw or ("symptomati* treatments"):ti,ab,kw	974
#23	("rescu* care"):ti,ab,kw or ("rescu* treatment"):ti,ab,kw or ("rescu* therapy"):ti,ab,kw or ("rescu* therapies"):ti,ab,kw or ("rescu* treatments"):ti,ab,kw	602
#24	("optim* care"):ti,ab,kw or ("optim* treatment"):ti,ab,kw or ("optim* therapy"):ti,ab,kw or ("optim* therapies"):ti,ab,kw or ("optim* treatments"):ti,ab,kw	1.517
#25	("palliativ* pflege"):ti,ab,kw or ("symptomati* pflege"):ti,ab,kw or ("supportiv* pflege"):ti,ab,kw or ("optim* pflege"):ti,ab,kw	0
#26	("best supportive care"):ti,ab,kw	394
#27	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	7.296
#28	#27 and #16	5
#29	#27 and #16 (Word variations have been searched)	5

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S19	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	4.799°
S20	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	507°
S21	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	20.915*
S22	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	2.432.736*
S23	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	106.615*
S24	S21 OR S23	106.617*
S25	S24 AND S22	29.942*
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms, Basal Cell")	16.391*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Basal Cell")	15.121*
S29	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	35°
S30	(ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)) OR (ab(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR ti(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR pub(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs))	25°
S33	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	510°
S34	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	15°
S35	S34 OR S33 OR S30 OR S29 OR S27 OR S26 OR S25 OR S19 OR S20	39.831*
S36	S7 AND S35	195°
S37	S36 AND S18	25°
S38	MESH.EXACT.EXPLODE("Palliative Care")	42.735*
S39	ab(BSC) OR ti(BSC) OR pub(BSC)	1.637°
S42	ab("best care") OR ti("best care") OR pub("best care")	845°
S49	ab("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments") OR ti("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments") OR pub("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments")	28.264*

S50	ab("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments") OR ti("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments") OR pub("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments")	20.156*
S51	ab("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments") OR ti("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments") OR pub("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments")	7.288*
S52	ab("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments") OR ti("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments") OR pub("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments")	2.883°
S53	ab("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments") OR ti("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments") OR pub("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments")	22.635*
S54	ab("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege") OR ti("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege") OR pub("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege")	10°
S56	ab("best supportive care") OR ti("best supportive care") OR pub("best supportive care")	1.344°
S57	S56 OR S54 OR S53 OR S52 OR S51 OR S50 OR S49 OR S42 OR S39 OR S38	107.823*
S58	S57 AND S35	216°

<b>Datenbankname</b>	Embase® Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	Suchbegriffe	Ergebnis
S13	ab(BCC) OR pub(BCC) OR ti(BCC)	6.616
S14	ab(basaliom*) OR pub(basaliom*) OR ti(basaliom*)	999
S15	ab(basal-cell OR "basal cell") OR pub(basal-cell OR "basal cell") OR ti(basal-cell OR "basal cell")	30.902
S16	ab(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR pub(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*) OR ti(tum*r OR *carcinom* OR epitheliom* OR neoplasm* OR cancer* OR malignan*)	3.622.765
S17	ab(basal AND cell) OR pub(basal AND cell) OR ti(basal AND cell)	146.317
S18	S15 OR S17	146.326
S19	S18 AND S16	45.107
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("basal cell carcinoma")	25.644
S21	ab((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR ti((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*) OR pub((ulcus OR ul*er OR epitheliom* OR basaliom*) AND terebran*)	67
S22	(ab(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR ti(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs) OR pub(basalzellkarzinom OR basalzellkrebs)) OR (ab(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR ti(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs) OR pub(basalzellenkarzinom OR basalzellenkrebs))	53
S23	ab(rodent ul*er*) OR ti(rodent ul*er*) OR pub(rodent ul*er*)	651
S24	ab(rodent ul*us) OR ti(rodent ul*us) OR pub(rodent ul*us)	23
S25	S24 OR S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S14 OR S13	58.144
S28	EMB.EXACT.EXPLODE("palliative therapy")	82.732
S29	ab(BSC) OR ti(BSC) OR pub(BSC)	2.581
S30	ab("best care") OR ti("best care") OR pub("best care")	1.171
S31	ab("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments") OR ti("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments") OR pub("palliative care" OR "palliative treatment" OR "palliative therapy" OR "palliative therapies" OR "palliative treatments")	41.772
S32	ab("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments") OR ti("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments") OR pub("supportive care" OR "supportive treatment" OR "supportive therapy" OR "supportive therapies" OR "supportive treatments")	35.687

S33	ab("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments") OR ti("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments") OR pub("symptomati* care" OR "symptomati* treatment" OR "symptomati* therapy" OR "symptomati* therapies" OR "symptomati* treatments")	13.261
S34	ab("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments") OR ti("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments") OR pub("rescu* care" OR "rescu* treatment" OR "rescu* therapy" OR "rescu* therapies" OR "rescu* treatments")? ab("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments") OR ti("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments") OR pub("optim* care" OR "optim* treatment" OR "optim* therapy" OR "optim* therapies" OR "optim* treatments")	7.742
S35	ab("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege") OR ti("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege") OR pub("palliativ* pflege" OR "symptomati* pflege" OR "supportiv* pflege" OR "optim* pflege")	10
S36	ab("best supportive care") OR ti("best supportive care") OR pub("best supportive care")	2.773
S37	S36 OR S35 OR S34 OR S33 OR S32 OR S31 OR S30 OR S29 OR S28	144.742
S38	S37 AND S25	287



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR GDC 0449 [INTERVENTIONS] [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	<b>45 Treffer für 16 Studien</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	16
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	19
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	<u>EU Clinical Trials Register</u>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [Search Terms]
<b>Treffer</b>	<b>13</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	13
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<p><b>Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b></p> <p>Suche A: vismodegib? ODER erivedge ODER RO5450815</p> <p>Suche B: RG3616 ODER RG-3616 ODER 879085-55-9</p> <p>Suche C: GDC0449 ODER GDC-0449 ODER GDC 0449</p>
<b>Treffer</b>	<p>Treffer Suche A: 5 Treffer</p> <p>Treffer Suche B: 0 Treffer</p> <p>Treffer Suche C: 4 Treffer</p> <p>Duplikate: 4</p> <p><b>Verbleibende Treffer: 5</b></p>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	5
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.roche-trials.com/">http://www.roche-trials.com/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Suche A: vismodegib Suche B: erivedge Suche C: RO5450815 Suche D: RG3616 Suche E: RG-3616 Suche F: 879085-55-9 Suche G: GDC0449 Suche H: GDC-0449 Suche I: GDC 0449
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 26 Treffer Suche B: 26 Treffer Suche C: 26 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Treffer Suche F: 0 Treffer Suche G: 0 Treffer Suche H: 11 Treffer Suche I: 0 Duplikate: 63 <b>Verbleibende Treffer: 26</b> (26 Treffer davon jeweils 15 Protokolle von Studien; 11 dazugehörige Studienergebnisse-vorlagen**)
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	15
<b>Einschluss</b>	0
**Es werden aber nicht immer Ergebnisse präsentiert	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR GDC 0449 [INTERVENTIONS] [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	<b>45 Treffer für 16 Studien</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	16
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	19
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	<u>EU Clinical Trials Register</u>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [Search Terms]
<b>Treffer</b>	<b>13</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	13
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b> Suche A: vismodegib? ODER erivedge ODER RO5450815 Suche B: RG3616 ODER RG-3616 ODER 879085-55-9 Suche C: GDC0449 ODER GDC-0449 ODER GDC 0449
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 5 Treffer Treffer Suche B: 0 Treffer Treffer Suche C: 4 Treffer Duplikate: 4 <b>Verbleibende Treffer: 5</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	5
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.roche-trials.com/">http://www.roche-trials.com/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Suche A: vismodegib Suche B: erivedge Suche C: RO5450815 Suche D: RG3616 Suche E: RG-3616 Suche F: 879085-55-9 Suche G: GDC0449 Suche H: GDC-0449 Suche I: GDC 0449
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 26 Treffer Suche B: 26 Treffer Suche C: 26 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Treffer Suche F: 0 Treffer Suche G: 0 Treffer Suche H: 11 Treffer Suche I: 0 Duplikate: 63 <b>Verbleibende Treffer: 26</b> (26 Treffer davon jeweils 15 Protokolle zu Studien; 11 dazugehörige Studienergebnisse-vorlagen**)
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	15
<b>Einschluss</b>	0
**Es werden aber nicht immer Ergebnisse präsentiert.	

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Vismodegib:

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR GDC 0449 [INTERVENTIONS] [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	<b>45 Treffer für 16 Studien</b> <b>Davon 1 ERIVANCE Duplikat</b> <b>Treffer insgesamt: 15 Studien</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	11
<b>Einschluss</b>	4 Studien (ERIVANCE, SHH4811g, STEVIE, SHH4437g)



<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	15
<b>Einschluss</b>	4 Studien (ERIVANCE, SHH4811g, STEVIE, SHH4437g)

<b>Studienregister</b>	<a href="#">EU Clinical Trials Register</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449" [Search Terms]
<b>Treffer</b>	<b>13</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	11
<b>Einschluss</b>	2 Studien (STEVIE und ERIVANCE)

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<p><b>Suche jedes Begriffs jeweils in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b></p> <p>Suche A: vismodegib? ODER erivedge ODER RO5450815</p> <p>Suche B: RG3616 ODER RG-3616 ODER 879085-55-9</p> <p>Suche C: GDC0449 ODER GDC-0449 ODER GDC 0449</p>
<b>Treffer</b>	<p>Treffer Suche A: 5 Treffer</p> <p>Treffer Suche B: 0 Treffer</p> <p>Treffer Suche C: 4 Treffer</p> <p>Duplikate: 4</p> <p><b>Verbleibende Treffer: 5</b></p>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	3
<b>Einschluss</b>	2 Studien (STEVIE und ERIVANCE)

<b>Studienregister</b>	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.roche-trials.com/">http://www.roche-trials.com/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Suche A: vismodegib Suche B: erivedge Suche C: RO5450815 Suche D: RG3616 Suche E: RG-3616 Suche F: 879085-55-9 Suche G: GDC0449 Suche H: GDC-0449 Suche I: GDC 0449
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 26 Treffer Suche B: 26 Treffer Suche C: 26 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Treffer Suche F: 0 Treffer Suche G: 0 Treffer Suche H: 11 Treffer Suche I: 0 Duplikate: 63 <b>Verbleibende Treffer: 26</b> (26 Treffer davon jeweils 15 Protokolle zu Studien; 11 dazugehörige Studienergebnisse-vorlagen**) <b>Total 15 Studien</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	10
<b>Einschluss</b>	5 Studien (ML28296, STEVIE, SHH4437g, ERIVANCE, SHH4811g) (Protokoll + dazugehörige Ergebnisvorlage**)
**Es werden aber nicht immer Ergebnisse präsentiert.	

Suche nach Best Supportive Care (BSC):

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR basal-cell OR basal cell [CONDITIONS] AND BSC OR best supportive care OR palliative therapy OR palliative care OR palliative treatment [INTERVENTIONS] AND [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	<b>0 Treffer für 0 Studien</b>

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITIONS] AND BSC OR best supportive care OR (palliative AND (therapy OR care OR treatment)) [SEARCH TERMS]
<b>Treffer</b>	<b>2</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	<b>2</b>
<b>Einschluss</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	<u>EU Clinical Trials Register</u>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<p>(BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma))) AND (BSC OR best supportive care OR (palliative AND (therapy OR care OR treatment))): 96</p> <p>(BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR "basal cell") AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma))) AND (BSC OR best supportive care OR (palliative AND (therapy OR care OR treatment))): 0</p> <p>(BSC OR best supportive care OR (palliative AND (therapy OR care OR treatment))) AND (BCC OR basalioma OR basal-cell OR "basal cell"): 0</p> <p>(BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma))) AND (BSC OR best supportive care OR (palliative AND (therapy OR care OR treatment))): 10</p>
<b>Treffer</b>	<b>10</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	10
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche jedes Begriffs jeweils in „Medical Condition“ :</b> Basalioma ODER basal cell cancer ODER basal-cell cancer ODER BCC ODER basal cell carcinoma ODER basal-cell carcinoma ODER basal cell epithelioma ODER basal-cell epithelioma ODER Basalzellkarzinom
<b>Treffer</b>	<b>8</b>
<b>Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien</b>	8
<b>Einschluss</b>	0

<b>Studienregister</b>	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.roche-trials.com/">http://www.roche-trials.com/</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	<u>Suche in Search Terms</u> Suche A: best supportive care Suche B: BSC Suche C: palliative therapy Suche D: palliative care Suche E: palliative treatment
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 0 Treffer Suche B: 0 Treffer Suche C: 0 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0

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

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

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

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-10:)
[1]	Tang, J. Y., Mackay-Wiggan, J. M., Aszterbaum, M., Yauch, R. L., Lindgren, J. et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. The New England journal of medicine 2012; 366(23): 2180-8.	A1

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-11:)
[1]	Aldabagh B, Yu J, Perkocha LA, Arron S. Histologic changes in basal cell carcinoma after treatment with vismodegib. Dermatologic Surgery. 2013;39(11):1703-5. (neuer Volltext)	A6
[2]	Alkeraye S, Maire C, Desmedt E, Templier C, Mortier L. Persistent Alopecia Induced by Vismodegib. British Journal of Dermatology. 2014; epub ahead of print. (neuer Volltext)	A6
[3]	Dirix L, Rutten A. Vismodegib: A promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. Future Oncology. 2012;8(8):915-28	A7
[4]	Fellner C. Vismodegib (Erivedge) for advanced basal cell carcinoma. P and T. 2012;37(12):670-82.	A7
[5]	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

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Vismodegib:

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-12:)
[1]	Aasi, S., Silkiss, R., Tang, J. Y., Wysong, A., Liu, A. et al. New onset of keratoacanthomas after vismodegib treatment for locally advanced basal cell carcinomas: a report of 2 cases. <i>JAMA dermatology</i> 2013; 149(2): 242-3.	A6
[2]	Abraham, J. Vismodegib in advanced basal cell Carcinoma. <i>Community Oncology</i> 2013; 10(2): 39-41.	A7
[3]	Aldabagh, B., Yu, J., Perkocha, L. A., Arron, S. Histologic changes in basal cell carcinoma after treatment with vismodegib. <i>Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]</i> 2013; 39(11): 1703-5.	A6
[4]	Alkeraye, S., Maire, C., Desmedt, E., Templier, C., Mortier, L. Persistent alopecia induced by vismodegib. <i>British Journal of Dermatology</i> 2015; 172(6): 1671-1672.	A6
[5]	Ally, M. S., Aasi, S., Wysong, A., Teng, C., Anderson, E. et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2014; 71(5): 904-911.e1.	A1
[6]	Amici, J. M., Beylot-Barry, M. Locally advanced basal-cell carcinoma: Combined alternative treatments beyond surgery. <i>Annales de chirurgie plastique et esthétique</i> 2015; 60(4): 321-5.	A6
[7]	Amin, S. H., Tibes, R., Kim, J.-E., Hybarger, C. P. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. <i>The Laryngoscope</i> 2010; 120(12): 2456-9.	A7
[8]	Brinkhuizen, T., Reinders, M. G., van Geel, M., Hendriksen, A. J. L., Paulussen, A. D. C. et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothened mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2014; 71(5): 1005-8.	A6
[9]	Chang, A. L. S., Oro, A. E. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. <i>Archives of dermatology</i> 2012; 148(11): 1324-5.	A6
[10]	Demirci, H., Worden, F., Nelson, C. C., Elner, V. M., Kahana, A. Efficacy of Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma Involving the Orbit and Periocular Area. <i>Ophthalmic plastic and reconstructive surgery</i> 2015; 31(6): 463-6.	A6
[11]	Dessinioti, C., Plaka, M., Stratigos, A. J. Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. <i>Future oncology (London, England)</i> 2014; 10(6): 927-36.	A7
[12]	Dirix, L., Rutten, A. Vismodegib: a promising drug in the treatment of basal cell carcinomas. <i>Future oncology (London, England)</i> 2012; 8(8): 915-28.	A7



#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-12:)
[13]	Dreno, B., Basset-Seguin, N., Caro, I., Yue, H., Schadendorf, D. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. <i>The oncologist</i> 2014; 19(8): 790-6.	A7
[14]	Fellner, C. Vismodegib (erivedge) for advanced Basal cell carcinoma. <i>P &amp; T : a peer-reviewed journal for formulary management</i> 2012; 37(12): 670-82	A7
[15]	Gill, H. S., Moscato, E. E., Chang, A. L. S., Soon, S., Silkiss, R. Z. Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. <i>JAMA ophthalmology</i> 2013; 131(12): 1591-4.	A6
[16]	Goldberg, L. H., Landau, J. M., Moody, M. N., Kazakevich, N., Holzer, A. M. et al. Resolution of odontogenic keratocysts of the jaw in basal cell nevus syndrome with GDC-0449. <i>Archives of dermatology</i> 2011; 147(7): 839-41.	A1
[17]	Graham, R. A., Lum, B. L., Cheeti, S., Jin, J. Y., Jorga, K. et al. Pharmacokinetics of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: The role of alpha-1-acid glycoprotein binding. <i>Clinical Cancer Research</i> 2011; 17(8): 2512-2520.	A4
[18]	Hafner, C. Targeted therapy of basal cell carcinoma through inhibition of the hedgehog signaling pathway. <i>Hautarzt</i> 2010; 61(4): 356-358.	A7
[19]	Iarrobino, A., Messina, J. L., Kudchadkar, R., Sondak, V. K. Emergence of a squamous cell carcinoma phenotype following treatment of metastatic basal cell carcinoma with vismodegib. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2013; 69(1): e33-4.	A6
[20]	Jarešová, L. R. Novel treatment of symptomatic metastatic or locally advanced basal cell carcinoma unsuitable for surgical treatment of radiotherapy. <i>Klinická Farmakologie a Farmacie</i> 2015; 29(2): 57-61.	A7
[21]	Keating, G. M. Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. <i>Drugs</i> 2012; 72(11): 1535-41.	A7
[22]	Le Moigne, M., Saint-Jean, M., Jirka, A., Quéreux, G., Peuvrel, L. et al. Dysgeusia and weight loss under treatment with vismodegib: benefit of nutritional management. <i>Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> 2015.	A2
[23]	Lorusso, P. M., Jimeno, A., Dy, G., Adjei, A., Berlin, J. et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> 2011; 17(17): 5774-82.	A4
[24]	LoRusso, P. M., Piha-Paul, S. A., Mita, M., Colevas, A. D., Malhi, V. et al. Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: a pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential. <i>Cancer chemotherapy and pharmacology</i> 2013; 71(1): 193-202.	A2
[25]	Orouji, A., Goerdts, S., Utikal, J., Leverkus, M. Multiple highly and moderately differentiated squamous cell carcinomas of the skin during vismodegib treatment of inoperable basal cell carcinoma. <i>The British journal of dermatology</i> 2014; 171(2): 431-3.	A6

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-12:)
[26]	Ozgur, O. K., Yin, V., Chou, E., Ball, S., Kies, M. et al. Hedgehog Pathway Inhibition for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. American journal of ophthalmology 2015; 160(2): 220-227.e2.	A6
[27]	Sharma, M. R., Karrison, T. G., Kell, B., Wu, K., Turcich, M. et al. Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2013; 19(11): 3059-67.	A4
[28]	Tang, J. Y., Mackay-Wiggan, J. M., Aszterbaum, M., Yauch, R. L., Lindgren, J. et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. The New England journal of medicine 2012; 366(23): 2180-8.	A1
[29]	Tauber, G., Pavlovsky, L., Fenig, E., Hodak, E. Vismodegib for radiation-induced multiple basal cell carcinomas (BCCs) of the scalp. Journal of the American Academy of Dermatology 2015; 73(5): 799-801.	A1
[30]	Thacker, C. A., Weiss, G. J., Tibes, R., Blaydorn, L., Downhour, M. et al. 18-FDG PET/CT assessment of basal cell carcinoma with vismodegib. Cancer medicine 2012; 1(2): 230-6.	A7
[31]	Ventarola, D. J., Silverstein, D. I. Vismodegib-associated hepatotoxicity: A potential side effect detected in postmarketing surveillance. Journal of the American Academy of Dermatology 2014; 71(2): 397-398.	A6
[32]	Vismodegib (ERIVEDGE <sup>®</sup> ) In basal cell carcinoma: too many unknowns. Prescrire international 2015; 24(156): 11-4.	A7
[33]	Weiss, G. J., Tibes, R., Blaydorn, L., Jameson, G., Downhour, M. et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of vismodegib in two patients with metastatic basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome. Dermatology reports 2011; 3(3): e55.	A2
[34]	Wilkes, G. M. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor for adults with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. Oncology (Williston Park, N.Y.) 2012; 26(8 Suppl Nurse Ed): 31-3.	A7
[35]	Wolfe, C. M., Green, W. H., Cognetta, A. B., Jr., Hatfield, H. K. Basal cell carcinoma rebound after cessation of vismodegib in a nevoid basal cell carcinoma syndrome patient. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.] 2012; 38(11): 1863-6.	A6

#### Suche nach Best Supportive Care (BSC):

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Affleck, A. G., Gore, A., Millard, L. G., Perks, A. G. D., Kulkarni, K. et al. Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases [11]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2007; 21(2): 262-263.	A2
2	Anaya, F., Plaza, J., Sanz-Guajardo, D., Luque, A., Rengel, M. et al. Cancer after	A1

#	Publikation	Ausschlussgrund
	renal transplantation. Transplantation Proceedings 2003; 35(2): 697-699.	
3	Archontaki, M., Stavrianos, S. D., Korkolis, D. P., Arnogiannaki, N., Vassiliadis, V. et al. Giant Basal cell carcinoma: clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. Anticancer research 2009; 29(7): 2655-63.	A1
4	Bauer, M. Palliative operations in malignant epithelioma of the skin. ZFA. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1977; 53(28): 1663-6.	A1
5	Bowers, B., Basset-Seguín, N., Colver, G., Finlay, A. Y., Neumann, M. et al. Guideline for the management of basal cell carcinoma. Cesko-Slovenska Dermatologie 2006; 81(2 SUPPL.): 2-11.	A7
6	Bryarly, R. C., Jr., Veach, S. R., Kornblut, A. D. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. Otolaryngology and head and neck surgery 1980; 88(1): 40-3.	A2
7	Clark, C. M., Furniss, M., Mackay-Wiggan, J. M. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. American journal of clinical dermatology 2014; 15(3): 197-216.	A7
8	Dai, B., Kong, Y. Y., Ye, D. W., Xu, X. W., Yao, X. D. et al. Basal cell carcinoma of the scrotum: Clinicopathologic analysis of 10 cases. Dermatologic Surgery 2012; 38(5): 783-790.	A4
9	Donohue, K. G., Carson, P., Iriondo, M., Zhou, L., Saap, L. et al. Safety and efficacy of a bilayered skin construct in full-thickness surgical wounds. The Journal of dermatology 2005; 32(8): 626-31.	A1
10	Dubas, L. E., Ingraffea, A. Nonmelanoma Skin Cancer. Facial Plastic Surgery Clinics of North America 2013; 21(1): 43-53.	A7
11	Earley, M. J., Green, M. F., Milling, M. A. A critical appraisal of the use of free flaps in primary reconstruction of combined scalp and calvarial cancer defects. British journal of plastic surgery 1990; 43(3): 283-9.	A1
12	Ferriols Lisart, F., Pitarch Molina, J. Principles of phototherapy and its use in cancer patients. Farmacia Hospitalaria 2004; 28(3): 205-213.	A1
13	Gartlan, M. G., Goetz, S. P., Graham, S. M. Pathologic quiz case 1. Basaloid-squamous carcinoma (BSC) of the larynx. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 1992; 118(9): 998-1001.	A7
14	Goode, R. L., Breitenbach, E. E., Cox, D. Cryosurgical treatment of recurrent head and neck malignancies-a comparative study. The Laryngoscope 1974; 84(11): 1950-58.	A2
15	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

#	Publikation	Ausschlussgrund
16	Honavar, S. G., Shields, J. A., Shields, C. L., Eagle Jr, R. C., Demirci, H. et al. Basal cell carcinoma of the eyelid associated with Gorlin-Goltz syndrome. <i>Ophthalmology</i> 2001; 108(6): 1115-1123.	A2
17	Karrer, S., Szeimies, R. M., Hohenleutner, U., Landthaler, M. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. <i>American journal of clinical dermatology</i> 2001; 2(4): 229-37.	A7
18	Kauvar, A. N. B., Cronin, T., Jr., Roenigk, R., Hruza, G., Bennett, R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. <i>Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]</i> 2015; 41(5): 550-71.	A7
19	Körner, A., Garland, R., Czajkowska, Z., Coroiu, A., Khanna, M. Supportive care needs and distress in patients with non-melanoma skin cancer: Nothing to worry about? <i>European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society</i> 2015.	A2
20	Long, S. D., Kuhn, M. J., Wynstra, J. H. Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp. <i>Computerized Medical Imaging and Graphics</i> 1993; 17(6): 469-471.	A2
21	Margo, C. E., Waltz, K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. <i>Survey of ophthalmology</i> 1993; 38(2): 169-92.	A1
22	McPartlin, A. J., Slevin, N. J. Non-standard Radical Treatment of Skin Cancer. <i>Clinical Oncology</i> 2011; 23(7): 493-494.	A7
23	Mevio, N., Bertino, G., Occhini, A., Scelsi, D., Tagliabue, M. et al. Electrochemotherapy for the treatment of recurrent head and neck cancers: preliminary results. <i>Tumori</i> 2012; 98(3): 308-13.	A1
24	Miller, D., Silverstem, H., Gacek, K. Cryosurgical treatment of carcinoma of the ear. <i>Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.</i> 1972; 76(5): 1363-1367.	A2
25	Miller, S. J., Alam, M., Andersen, J., Berg, D., Bichakjian, C. K. et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 2010; 8(8): 836-864.	A2
26	Mollet, T., Clapper, R., Smith, M., Garcia, C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. <i>Dermatology Online Journal</i> 2013; 19(2).	A4
27	Moore, A. R., Willoughby, D. A. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. <i>International journal of tissue reactions</i> 1995; 17(4): 153-6.	A1
28	Nicholson, S. Management of metastatic skin cancers in organ transplant recipients. Springer Netherlands, Van Godewijkstraat 30, 3311. 2009: 467-481.	A2

#	Publikation	Ausschlussgrund
29	Olencki, T. Optimal treatment of unresectable nonmelanoma skin cancers. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2014; 12(5 Suppl): 789-92.	A7
30	Pereyra-Rodríguez, J., Bernabew-Wittel, J., Gacto-Sanchez, P., Conejo-Mir, J. Pigmented basal cell carcinomas treated with photodynamic therapy. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology 2009; 75(5): 530-531.	A1
31	Pettavel, J. Current treatment of liver metastases: surgery or chemotherapy? Helvetica chirurgica acta 1966; 33(1): 19-27.	A1
32	Radiotis, G., Roberts, N., Czajkowska, Z., Khanna, M., Körner, A. Nonmelanoma skin cancer: disease-specific quality-of-life concerns and distress. Oncology nursing forum 2014; 41(1): 57-65.	A2
33	Rodriguez, C., Barriuso, V., Chan, L. S. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. Cutis 2007; 80(1): 60-6.	A4
34	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
35	Sakai, T., Goto, M., Kai, Y., Kato, A., Shimizu, F. et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. Journal of Dermatology 2011; 38(1): 97-100.	A4
36	Sendur, N., Karaman, G., Dikicioglu, E., Karaman, C. Z., Savk, E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2004; 18(3): 334-6.	A4
37	Sersa, G., Cemazar, M., Snoj, M. Electrochemotherapy of tumours. Current Oncology 2009; 16(2): 34-35.	A1
38	Shetty, M. R., Lovel, T. Management of pulmonary metastases [20]. Lancet 1995; 346(8976): 709.	A1
39	Sonntag, M., Reifenberger, J., Megahed, M., Schulte, K. W. Ulcus terebrans. Therapy options and their limits. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 2004; 55(10): 983-5.	A4
40	Starz, H., Seegenschmiedt, M. H., Ulrich, M., Stockfleth, E. Rare skin tumors. Onkologe 2009; 15(3): 292-301.	A1
41	Sterenberg, H. J. C. M., Robinson, D. J. Photodynamic therapy: Clinical applications. EJHP Practice 2010; 16(5): 56-58.	A1
42	Taylor, E. J., Golas, L., Martel, J. R., Martel, J. B. Advanced Basal cell carcinoma in a patient with schizoaffective disorder: constraints and management. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery 2013; 29(2): e49-51.	A4

#	Publikation	Ausschlussgrund
43	Testori, A., Tosti, G., Martinoli, C., Spadola, G., Cataldo, F. et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. <i>Dermatologic therapy</i> 2010; 23(6): 651-61.	A1
44	Toth, J. A., Abraham, S. Skin Cancer: Diagnosis, treatment, and Prevention overview. <i>U.S. Pharmacist</i> 2008; 33(4): 31-35.	A7
45	Ugurel, S., Enk, A. Skin cancer: Follow-Up, rehabilitation, palliative and supportive care. <i>JDDG - Journal of the German Society of Dermatology</i> 2008; 6(6): 492-500.	A7
46	Veness, M. J. Advanced non-melanoma skin cancers of the head and neck: An overview on management. <i>Cancer Forum</i> 2006; 30(3): 195-201.	A7
47	Waldow, S. M., Lobraico, R. V., Kohler, I. K., Walk, S., Fritts, H. T. Photodynamic therapy for treatment of malignant cutaneous lesions. <i>Lasers in surgery and medicine</i> 1987; 7(6): 451-6.	A1

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

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

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-10:)
<b>ICTRP</b>			
[1]	NCT00833417	ICTRP: NCT00833417. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00833417">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00833417</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[2]	EUCTR2011-000195-34-SE	ICTRP: 2011-000195-34. 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 (BCC). - STEVIE [online]. Stand: 7 January 2013. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2013.	<b>A6</b>
[3]	EUCTR2012-003305-10-AT	ICTRP: 2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. Stand: 16 February 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[4]	NCT01631331	ICTRP: NCT01631331. A Pilot Study to Investigate the Off Label Use of Vismodegib as an Adjuvant to Surgery for Basal Cell Carcinoma Tumors (BCC) [online]. Stand: 3 August 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[5]	NCT01201915	ICTRP: NCT01201915. A Phase II, Multicenter, Open-label, Three-cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[6]	NCT01543581	ICTRP: NCT01543581. Placebo-controlled, Double Blind Study to Assess Efficacy and Safety of Oral Vismodegib for the Treatment of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision by Mohs Micrographic Surgery (MMS) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[7]	EUCTR2008-004945-27-BE	ICTRP: 2008-004945-27. 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 [online]. Stand: 7 October 2014. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A6</b>
[8]	NCT01700049	ICTRP: NCT01700049. Phase 2B Single-site, Open-label, Nonrandomized Study Evaluating Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes (Infiltrative/Morpheaform, Nodular and Superficial) of High Risk and/or Locally Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 4 May 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[9]	NCT01835626	ICTRP: NCT01835626. A Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib, for the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 29 June 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[10]	NCT01160250	ICTRP: NCT01160250. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 17 August 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01160250">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01160250</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[11]	NCT00959647	ICTRP: NCT00959647. An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959647">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959647</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[12]	NCT01898598	ICTRP: NCT01898598. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[13]	NCT02371967	ICTRP: NCT02371967. A Prospective Observational Study Of Erivedge® Treatment, Effectiveness, and Safety Outcomes In Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>



[14]	NCT02436408	ICTRP: NCT02436408. VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma (VISORB) [online]. Stand: 14 September 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[15]	NCT02067104	ICTRP: NCT02067104. A Placebo Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Vismodegib as Chemoprevention of New Bcc Development in High Risk Subjects [online]. Stand: 26 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[16]	EUCTR2013-004338-13-FR	ICTRP: 2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma - VISMONEO [online]. Stand: 7 September 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[17]	NCT01543581	NCT01543581. Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 24.09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>
[18]	NCT00833417	NCT00833417. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 01.05.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[19]	NCT01835626	NCT01835626. Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 09.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[20]	NCT01631331	NCT01631331. Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 30.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[21]	NCT01160250	NCT01160250. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 04.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[22]	NCT01815840	NCT01815840. A Study of Two Vismodegib Regimens in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[23]	NCT01201915	NCT01201915. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 22.05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>
[24]	NCT01898598	NCT01898598. A Study of Vismodegib With Surgery in Patients With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[25]	NCT01367665	NCT01367665. A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[26]	NCT02067104	NCT02067104. Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention [online]. Stand: 15.10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[27]	NCT01700049	NCT01700049. Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes [online]. Stand: 20.04.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[28]	NCT01556009	NCT01556009. Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
[29]	NCT00959647	NCT00959647. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study [online]. Stand: 23.12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A6</b>
[30]	NCT00968981	NCT00968981. A Study of Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 11.08.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2011.	<b>A1</b> <b>Siehe</b> <b>Tabelle</b> <b>4-45</b>
[31]	NCT00957229	NCT00957229. To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[32]	NCT02436408	NCT02436408. Vismodegib for Orbital and Periocular Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 03.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[33]	NCT02371967	NCT02371967. An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[34]	NCT02438644	NCT02438644. Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina [online]. Stand: 09.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[35]	NCT01893892	NCT01893892. Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms [online]. Stand: 02.02.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>

<b>EU-CTR</b>			
[36]	2011-000195-34 MO25616	2011-000195-34. 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 (BCC). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A6</b>
[37]	2013-004338-13 VISMONEO	2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[38]	2012-003305-10 MO28295	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[39]	2008-004945-27 SHH4476g	2008-004945-27. 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. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A6</b>
[40]	2012-003516-31 NEOPACHI-001	2012-003516-31. Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after neoadjuvant chemotherapy combining gemcitabine and a Hedgehog inhibitor (Vismodegib) in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[41]	2014-000963-42 GB29298	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[42]	2013-001570-14 GO28852	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>

[43]	2010-018776-24 HIPPoS	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[44]	2011-003372-37 ET11-072	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[45]	2014-001287-35 SHH-CM	2014-001287-35. A randomized phase II pilot study to evaluate safety and efficacy of the addition of vismodegib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[46]	2010-019817-20	2010-019817-20. A phase II study of GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[47]	2008-003789-24 SHH4489g	2008-003789-24. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-0449 AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER IN A SECOND OR THIRD COMPLETE REMISSION. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[48]	2012-004113-13	2012-004113-13. A Phase II, Open-Label, Safety, Efficacy and Pharmacodynamic Study of oral sonidegib in patients with Basal Cell Carcinoma (BCC) and prior exposure to Hedgehog Pathway inhibitors. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A2</b>
<b>PharmNet.bund - Klinische Prüfungen</b>			
[49]	2014-000963-42	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[50]	2013-001570-14	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>

[51]	2012-003305-10	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[52]	2008-004945-27	2008-004945-27. 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 [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A6</b>
[53]	2011-000195-34	2011-000195-34. 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 (BCC) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A6</b>
<b>Roche trials database</b>			
[54]	GB29298	GB29298 A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL VISMODEGIB FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[55]	GO28852	GO28852 A PHASE IB/II STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF VISMODEGIB IN RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA (AML) AND RELAPSED/REFRACTORY HIGH-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (MDS) [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[56]	GP27839	GP27839 A Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib in Patients with Advanced Solid Malignancies Including Hepatocellular Carcinoma with Varying Degrees of Renal or Hepatic Function [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[57]	GP28465	GP28465 A Drug-Drug Interaction Study of the Effect of Rabeprazole, Itraconazole or Fluconazole on the Pharmacokinetics of Vismodegib [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[58]	ML28296	ML28296 A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28296">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28296</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>

[59]	ML28726	ML28726 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[60]	ML28897	ML28897 My Pathway: An Open Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib, and Vismodegib in Patients Who Have Advanced Solid Tumors with Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[61]	ML29507	ML29507 An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[62]	MO25616	MO25616 A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patient with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC) [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015	<b>A6</b>
[63]	MO28295	MO28295 A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[64]	SHH4437g	SHH4437g An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g">http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[65]	SHH4476g	SHH4476g A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[66]	SHH4593g	SHH4593g A Study of Pharmacokinetic Drug Interaction Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Combination with Rosiglitazone or Combined Oral Contraceptive in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>

[67]	SHH4811g	SHH4811g A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4811g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4811g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[68]	SHH4812g	SHH4812g A Phase II, Multicenter, Open-Label, Three-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 18.02.2014 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-11:)
<b>ICTRP</b>			
[1]	NCT00833417	ICTRP: NCT00833417. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00833417">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00833417</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[2]	EUCTR2011-000195-34-SE	ICTRP: 2011-000195-34. 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 (BCC). - STEVIE [online]. Stand: 7 January 2013. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2013.	<b>A6</b>
[3]	EUCTR2012-003305-10-AT	ICTRP: 2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. Stand: 16 February 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[4]	NCT01631331	ICTRP: NCT01631331. A Pilot Study to Investigate the Off Label Use of Vismodegib as an Adjuvant to Surgery for Basal Cell Carcinoma Tumors (BCC) [online]. Stand: 3 August 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[5]	NCT01201915	ICTRP: NCT01201915. A Phase II, Multicenter, Open-label, Three-cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[6]	NCT01543581	ICTRP: NCT01543581. Placebo-controlled, Double Blind Study to Assess Efficacy and Safety of Oral Vismodegib for the Treatment of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision by Mohs Micrographic Surgery (MMS) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[7]	EUCTR2008-004945-27-BE	ICTRP: 2008-004945-27. 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 [online]. Stand: 7 October 2014. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A6</b>
[8]	NCT01700049	ICTRP: NCT01700049. Phase 2B Single-site, Open-label, Nonrandomized Study Evaluating Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes (Infiltrative/Morpheaform, Nodular and Superficial) of High Risk and/or Locally Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 4 May 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[9]	NCT01835626	ICTRP: NCT01835626. A Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib, for the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 29 June 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[10]	NCT01160250	ICTRP: NCT01160250. A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 17 August 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01160250">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01160250</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[11]	NCT00959647	ICTRP: NCT00959647. An Open-label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-sponsored Phase I or Phase II Cancer Study [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959647">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959647</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[12]	NCT01898598	ICTRP: NCT01898598. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>



[13]	NCT02371967	ICTRP: NCT02371967. A Prospective Observational Study Of Erivedge® Treatment, Effectiveness, and Safety Outcomes In Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[14]	NCT02436408	ICTRP: NCT02436408. VISmodegib for Orbital and Periocular Basal Cell Carcinoma (VISORB) [online]. Stand: 14 September 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[15]	NCT02067104	ICTRP: NCT02067104. A Placebo Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Vismodegib as Chemoprevention of New Bcc Development in High Risk Subjects [online]. Stand: 26 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[16]	EUCTR2013-004338-13-FR	ICTRP: 2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma - VISMONEO [online]. Stand: 7 September 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[17]	NCT01543581	NCT01543581. Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 24.09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>
[18]	NCT00833417	NCT00833417. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 01.05.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[19]	NCT01835626	NCT01835626. Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 09.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[20]	NCT01631331	NCT01631331. Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 30.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[21]	NCT01160250	NCT01160250. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 04.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[22]	NCT01815840	NCT01815840. A Study of Two Vismodegib Regimens in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[23]	NCT01201915	NCT01201915. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 22.05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>
[24]	NCT01898598	NCT01898598. A Study of Vismodegib With Surgery in Patients With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[25]	NCT01367665	NCT01367665. A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[26]	NCT02067104	NCT02067104. Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention [online]. Stand: 15.10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[27]	NCT01700049	NCT01700049. Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes [online]. Stand: 20.04.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[28]	NCT01556009	NCT01556009. Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
[29]	NCT00959647	NCT00959647. A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study [online]. Stand: 23.12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	<b>A6</b>
[30]	NCT00968981	NCT00968981. A Study of Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 11.08.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2011.	<b>A1</b> <b>Siehe</b> <b>Tabelle</b> 4-45
[31]	NCT00957229	NCT00957229. To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[32]	NCT02436408	NCT02436408. Vismodegib for Orbital and Periocular Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 03.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[33]	NCT02371967	NCT02371967. An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>

[34]	NCT02438644	NCT02438644. Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina [online]. Stand: 09.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[35]	NCT01893892	NCT01893892. Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms [online]. Stand: 02.02.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
<b>EU-CTR</b>			
[36]	2011-000195-34 MO25616	2011-000195-34. 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 (BCC). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A6</b>
[37]	2013-004338-13 VISMONEO	2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[38]	2012-003305-10 MO28295	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[39]	2008-004945-27 SHH4476g	2008-004945-27. 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. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A6</b>
[40]	2012-003516-31 NEOPACHI-001	2012-003516-31. Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after neoadjuvant chemotherapy combining gemcitabine and a Hedgehog inhibitor (Vismodegib) in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[41]	2014-000963-42 GB29298	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>

[42]	2013-001570-14 GO28852	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[43]	2010-018776-24 HIPPoS	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[44]	2011-003372-37 ET11-072	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[45]	2014-001287-35 SHH-CM	2014-001287-35. A randomized phase II pilot study to evaluate safety and efficacy of the addition of vismodegib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[46]	2010-019817-20	2010-019817-20. A phase II study of GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[47]	2008-003789-24 SHH4489g	2008-003789-24. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-0449 AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER IN A SECOND OR THIRD COMPLETE REMISSION. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[48]	2012-004113-13	2012-004113-13. A Phase II, Open-Label, Safety, Efficacy and Pharmacodynamic Study of oral sonidegib in patients with Basal Cell Carcinoma (BCC) and prior exposure to Hedgehog Pathway inhibitors. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A2</b>
<b>PharmNet.bund - Klinische Prüfungen</b>			

[49]	2014-000963-42	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[50]	2013-001570-14	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[51]	2012-003305-10	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[52]	2008-004945-27	2008-004945-27. 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 [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A6</b>
[53]	2011-000195-34	2011-000195-34. 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 (BCC) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A6</b>
<b>Roche trials database</b>			
[54]	GB29298	GB29298 A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL VISMODEGIB FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[55]	GO28852	GO28852 A PHASE IB/II STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF VISMODEGIB IN RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA (AML) AND RELAPSED/REFRACTORY HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS) [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[56]	GP27839	GP27839 A Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib in Patients with Advanced Solid Malignancies Including Hepatocellular Carcinoma with Varying Degrees of Renal or Hepatic Function [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[57]	GP28465	GP28465 A Drug-Drug Interaction Study of the Effect of Rabeprazole, Itraconazole or Fluconazole on the Pharmacokinetics of Vismodegib [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[58]	ML28296	ML28296 A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28296">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28296</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[59]	ML28726	ML28726 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[60]	ML28897	ML28897 My Pathway: An Open Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib, and Vismodegib in Patients Who Have Advanced Solid Tumors with Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[61]	ML29507	ML29507 An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[62]	MO25616	MO25616 A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patient with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC) [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO25616</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015	<b>A6</b>
[63]	MO28295	MO28295 A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[64]	SHH4437g	SHH4437g An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g">http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=SHH4437g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[65]	SHH4476g	SHH4476g A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4476g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>

[66]	SHH4593g	SHH4593g A Study of Pharmacokinetic Drug Interaction Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Combination with Rosiglitazone or Combined Oral Contraceptive in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
[67]	SHH4811g	SHH4811g A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4811g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4811g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A6</b>
[68]	SHH4812g	SHH4812g A Phase II, Multicenter, Open-Label, Three-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 18.02.2014 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach Vismodegib:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-12:)
<b>ICTRP</b>			
[1]	EUCTR2012-003305-10-AT	ICTRP: 2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. Stand: 16 February 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[2]	NCT01631331	ICTRP: NCT01631331. A Pilot Study to Investigate the Off Label Use of Vismodegib as an Adjuvant to Surgery for Basal Cell Carcinoma Tumors (BCC) [online]. Stand: 3 August 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[3]	NCT01201915	ICTRP: NCT01201915. A Phase II, Multicenter, Open-label, Three-cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[4]	NCT01543581	ICTRP: NCT01543581. Placebo-controlled, Double Blind Study to Assess Efficacy and Safety of Oral Vismodegib for the Treatment of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision by Mohs Micrographic Surgery (MMS) [online]. Stand: 19 February 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[5]	NCT01700049 ML28485	ICTRP: NCT01700049. Phase 2B Single-site, Open-label, Nonrandomized Study Evaluating Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes (Infiltrative/Morpheaform, Nodular and Superficial) of High Risk and/or Locally Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 4 May 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[6]	NCT01835626	ICTRP: NCT01835626. A Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib, for the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. Stand: 29 June 2015. URL: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>



[7]	NCT01898598	ICTRP: NCT01898598. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
[8]	NCT02371967	ICTRP: NCT02371967. A Prospective Observational Study Of Erivedge® Treatment, Effectiveness, and Safety Outcomes In Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 12 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A7
[9]	NCT02436408	ICTRP: NCT02436408. VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma (VISORB) [online]. Stand: 14 September 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A7
[10]	NCT02067104	ICTRP: NCT02067104. A Placebo Controlled Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Vismodegib as Chemoprevention of New Bcc Development in High Risk Subjects [online]. Stand: 26 October 2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
[11]	EUCTR2013-004338-13-FR	ICTRP: 2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma - VISMONEO [online]. Stand: 7 September 2015. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[12]	NCT01543581	NCT01543581. Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 24.09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	A1
[13]	NCT01835626	NCT01835626. Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 09.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
[14]	NCT01631331	NCT01631331. Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 30.06.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
[15]	NCT01815840	NCT01815840. A Study of Two Vismodegib Regimens in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	A1
[16]	NCT01201915	NCT01201915. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 22.05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2014.	A1

[17]	NCT01898598	NCT01898598. A Study of Vismodegib With Surgery in Patients With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[18]	NCT02067104	NCT02067104. Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention [online]. Stand: 15.10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[19]	NCT01700049	NCT01700049. Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes [online]. Stand: 20.04.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[20]	NCT01556009	NCT01556009. Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
[21]	NCT00968981	NCT00968981. A Study of Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 11.08.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2011.	<b>A1</b> <b>Siehe</b> <b>Tabelle</b> <b>4-45</b>
[22]	NCT00957229	NCT00957229. To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) [online]. Stand: 05.08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[23]	NCT02436408	NCT02436408. Vismodegib for Orbital and Periocular Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 03.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[24]	NCT02371967	NCT02371967. An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 02.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[25]	NCT02438644	NCT02438644. Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina [online]. Stand: 09.09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[26]	NCT01893892	NCT01893892. Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms [online]. Stand: 02.02.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892</a> [Zugriff: 16.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
<b>EU-CTR</b>			
[27]	2013-004338-13 VISMONEO	2013-004338-13. Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>

[28]	2012-003305-10 MO28295	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[29]	2012-003516-31 NEOPACHI-001	2012-003516-31. Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after neoadjuvant chemotherapy combining gemcitabine and a Hedgehog inhibitor (Vismodegib) in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[30]	2014-000963-42 GB29298	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[31]	2013-001570-14 GO28852	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[32]	2010-018776-24 HIPPOs	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[33]	2011-003372-37 ET11-072	2011-003372-37. An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[34]	2014-001287-35 SHH-CM	2014-001287-35. A randomized phase II pilot study to evaluate safety and efficacy of the addition of vismodegib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[35]	2010-019817-20	2010-019817-20. A phase II study of GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>

[36]	2008-003789-24 SHH4489g	2008-003789-24. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-0449 AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER IN A SECOND OR THIRD COMPLETE REMISSION. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A1</b>
[37]	2012-004113-13	2012-004113-13. A Phase II, Open-Label, Safety, Efficacy and Pharmacodynamic Study of oral sonidegib in patients with Basal Cell Carcinoma (BCC) and prior exposure to Hedgehog Pathway inhibitors. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13</a> [Zugriff: 16.11.2015].	<b>A2</b>
<b>PharmNet.bund - Klinische Prüfungen</b>			
[38]	2014-000963-42	2014-000963-42. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study to assess the efficacy and safety of oral vismodegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[39]	2013-001570-14	2013-001570-14. A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
[40]	2012-003305-10	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>
<b>Roche trials database</b>			
[41]	GB29298	GB29298 A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL VISMODEGIB FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GB29298</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[42]	GO28852	GO28852 A PHASE IB/II STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF VISMODEGIB IN RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA (AML) AND RELAPSED/REFRACTORY HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS) [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28852</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>

[43]	GP27839	GP27839 A Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib in Patients with Advanced Solid Malignancies Including Hepatocellular Carcinoma with Varying Degrees of Renal or Hepatic Function [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP27839</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b> <b>Siehe</b> Tabelle 4-45
[44]	GP28465	GP28465 A Drug-Drug Interaction Study of the Effect of Rabeprazole, Itraconazole or Fluconazole on the Pharmacokinetics of Vismodegib [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28465</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[45]	ML28726	ML28726 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study To Assess The Efficacy And Safety Of Oral Vismodegib For The Treatment Of Basal Cell Carcinoma Preceding Excision By Mohs Micrographic Surgery [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28726</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[46]	ML28897	ML28897 My Pathway: An Open Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib, and Vismodegib in Patients Who Have Advanced Solid Tumors with Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML28897</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[47]	ML29507	ML29507 An Observational Study of the Effectiveness and Safety of Erivedge® in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML29507</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A7</b>
[48]	MO28295	MO28295 A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28295</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>
[49]	SHH4593g	SHH4593g A Study of Pharmacokinetic Drug Interaction Study of the Hedgehog Pathway Inhibitor GDC-0449 in Combination with Rosiglitazone or Combined Oral Contraceptive in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors That Are Refractory to Standard Therapy or for Whom No Standard Therapy Exists [online]. Stand: 08.05.2015 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4593g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2015.	<b>A2</b>
[50]	SHH4812g	SHH4812g A Phase II, Multicenter, Open-Label, Three-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma (BCC) [online]. Stand: 18.02.2014 URL: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=SHH4812g</a> [Zugriff: 17.11.2015]. 2014.	<b>A1</b>

Suche nach Best Supportive Care (BSC):

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
<b>EU CTR (10 Treffer)</b>			
[1]	2009-017957-37	2009-017957-37. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for subjects with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST) whose disease has progressed despite prior treatment with at least imatinib and sunitinib. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017957-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017957-37</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[2]	2006-003158-12	2006-003158-12. A Randomized Phase 3 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Cisplatin Monotherapy in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003158-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003158-12</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[3]	2005-002830-36	2005-002830-36. Intravenous low-dose decitabine versus supportive care in elderly patients with primary Myelodysplastic Syndrome (MDS) (>10 % blasts or high-risk cytogenetics), secondary MDS or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) who are not eligible for intensive therapy: an EORTC-German MDS Study Group randomized phase III study. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002830-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002830-36</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[4]	2009-017247-33	2009-017247-33. Randomized phase II trial in patients with progressive stage IV colorectal cancer to two lines of chemotherapy, in order to compare the best supportive treatment versus treatment with dendritic cells plus the best supportive treatment. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017247-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017247-33</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[5]	2009-012380-34	2009-012380-34. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012380-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012380-34</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[6]	2011-000051-16	2011-000051-16. A Phase 2b Randomized Open-Label Trial of JX-594 (Vaccinia GM-CSF / TK-deactivated Virus) Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Failed Sorafenib Treatment. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000051-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000051-16</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>

[7]	2005-000949-11	2005-000949-11. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Suberoylanilide Hydroxamic Acid (Vorinostat, MK-0683) in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma Previously Treated With Systemic Chemotherapy. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000949-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000949-11</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[8]	2006-006819-75	2006-006819-75. A randomized double-blind phase III study of RAD001 10 mg/d plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006819-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006819-75</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[9]	2007-001063-30	2007-001063-30. A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Active-Control, 96 Week, Phase III Trial of the Efficacy and Safety of Clevudine Compared with Adefovir at Weeks 48 and 96 in Nucleoside Treatment-Naïve Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis due to Hepatitis B Virus. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001063-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001063-30</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
[10]	2007-001061-14	2007-001061-14. A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Active-Control, 96 Week, Phase III Trial of the Efficacy and Safety of Clevudine Compared with Adefovir at Weeks 48 and 96 in Nucleoside Treatment-Naïve Patients with HBeAg Positive Chronic Hepatitis due to Hepatitis B Virus. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001061-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001061-14</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A1</b>
<b>PharmNet.Bund (8 Treffer)</b>			
[11]	2013-003241-42	2013-003241-42. A randomized, observer blind, multinational phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz®) in comparison to Metvix® in the treatment of non-aggressive basal cell carcinoma (BCC) with photodynamic therapy (PDT); Eine randomisierte, Beobachter-verblindete, multinationale Phase III Studie zur Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von BF-200 ALA (Ameluz®) gegenüber Metvix® bei der Behandlung von nicht-aggressivem Basalzellkarzinom (BCC) mit photodynamischer Therapie (PDT) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015]	<b>A2</b>
[12]	2012-003305-10	2012-003305-10. A randomized, double-blinded, regimen controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (BCCs) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>

[13]	2011-000195-34	2011-000195-34. 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 (BCC) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
[14]	2008-004945-27	2008-004945-27. 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 [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
[15]	2010-023819-34	2010-023819-34. A Phase II, double-blind, randomized, Proof-of-Concept, dose-ranging trial evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of oral LDE225 in treatment of adult patients with Nvoid Basal Cell Carcinoma Syndrome [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
[16]	2010-022629-14	2010-022629-14. A phase II, randomized double-blind study of efficacy and safety of two dose levels of LDE225 in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
[17]	2012-002845-40	2012-002845-40. Bi-center, open label, non-comparative trial exploring efficacy and safety of topical resiquimod gel (0.06%) in patients with nodular basal cell carcinoma (nBCC); Bizentrischer, offener, nicht-vergleichender klinischer Versuch zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines äusserlich anwendbaren Resiquimod-Gels (0.06%) bei Patienten mit nodulärem Basalzellkarzinom (nBCC) [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
[18]	2007-004790-25	2007-004790-25. Evaluation of the benefit of fluorescence diagnostics using Metvix® and the Dyaderm system for the preoperational estimation of the lateral tumour spread in basal cell carcinomas [online]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 19.11.2015].	<b>A2</b>
<b>Clinicaltrials.gov (2 Treffer)</b>			
[19]	NCT00020579	NCT00020579. MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma [online]. Stand: 14.03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579</a> [Zugriff: 19.11.2015]. 2012.	<b>A2</b>
[20]	NCT02409628	NCT02409628. EktoTherix™ Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds [online]. Stand: 06.11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628</a> [Zugriff: 19.11.2015]. 2015.	<b>A1</b>



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 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 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Es wurden keine RCTs in das vorliegende Dossier eingeschlossen. Trotzdem wird im Folgenden die Methodik der eingeschlossenen einarmigen Studien dargestellt. Die Extraktion der entsprechenden eingeschlossenen Studien in den nachfolgenden Tabellen zu Anhang 4-E erfolgte nach TREND 2004. 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.

Generell ist anzumerken, dass sich die Vorgaben zur Extraktion der Studiencharakteristika nach TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*) nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossiervorlage decken.

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<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 (s. Studie SHH3925g).(27)</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Eine Phase I-Studie (SHH3925g) untersuchte die Antitumoraktivität von Vismodegib bei austherapierten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die in Zusammenhang mit einem aktivierten Hedgehog (Hh)-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 (laBCC, engl. <i>locally advanced Basal Cell Carcinoma</i>) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC, engl. <i>metastatic Basal Cell Carcinoma</i>), denen sonst aktuell keine standardmäßige und ursächlich wirksame Therapieoption zur Verfügung gestanden hätte (<i>unmet medical need</i>). 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 alle 3 Monate von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten hinsichtlich des Überlebens. Nach Studienende im April 2014 wurden die Nachbeobachtungsdaten einschließlich des Gesamtüberlebens und aktualisierter Sicherheitsbewertungen in einem finalen klinischen Studienbericht dokumentiert.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken,</li> </ul>	<p>Die Studie wurde multizentrisch in 6 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, United Kingdom, USA).</p> <p>Alle Patienten erhielten Vismodegib bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression, dem Auftreten von mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Vismodegib zurückzuführenden intolerablen Toxizitäten oder bis zum Ausscheiden aus der Studie. War die Untersuchung des Prüfarztes bzgl. der Krankheitsprogression (PD) widersprüchlich und profitierte der Patient nach Ansicht des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Prüfarztes weiterhin von der Behandlung, so wurde die Therapie mit Vismodegib fortgeführt und der Patient zum Zeitpunkt der nächsten Tumoruntersuchung erneut beurteilt.</p> <p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>- Männlich oder weiblich</li> <li>- Alter <math>\geq 18</math></li> <li>- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2 mit einer Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen</li> </ul> <p><b><u>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder nach Meinung eines dermatologischen, Mund-/Kiefer-/Gesichts- oder plastischen Mohs-Chirurgen chirurgisch kontraindiziert war.</li> <li>- 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.</li> <li>- Einwilligung zur Tumorbiopsie zu Studienbeginn und während der Studie</li> <li>- Archiviertes 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.</li> </ul> <p><b><u>Symptomatisches metastasiertes BCC (smBCC):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen (z. B. Lunge, Leber, Lymphknoten, Knochen), RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)-messbar mittels CT oder MRT; nicht geeignet: Patienten mit auf Knochen beschränkten Metastasen.</li> <li>- 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.</li> <li>- Archiviertes Gewebe einer Tumorregion</li> </ul> <p><b><u>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- konnten in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischen metastasierten BCC erfüllen.</li> </ul> <p><b><u>Alle Patienten:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repräsentative Tumorproben in Paraffinblöcken (bevorzugt) oder mindestens 15 ungefärbte Schnitte mit zugehörigem pathologischem Bericht, vor Studieneintritt erhalten.</li> <li>- Bei weniger als 15 verfügbaren ungefärbten Schnitten war der medizinische Monitor zu konsultieren.</li> <li>- Adäquate blutbildende Funktion:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &gt;8,5 g/dL und nicht transfusionsabhängig</li> <li>- Granulozyten <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Blutplättchen <math>\geq 75000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Adäquate hepatische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase <math>\leq 3 \times</math> obere Normgrenze (ULN)</li> <li>- Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1.5 \times</math> ULN oder innerhalb <math>3 \times</math> ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung</li> </ul> </li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken</li> <li>- Frühere Behandlung mit Vismodegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren</li> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Lebenserwartung &lt;12 Wochen</li> <li>- Patienten mit oberflächlichem multifokalem BCC, welches aufgrund der Größe als nicht resezierbar eingestuft wurde.</li> <li>- Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumorthérapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie (<i>targeted therapy</i>), topische Therapie wie 5-Fluorouracil oder Imiquimod, Bestrahlungstherapie oder photodynamische Therapie).</li> <li>- Kürzliche (innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1), laufende oder geplante Teilnahme in einer experimentellen Arzneimittelstudie.</li> <li>- Frühere andere bösartige Tumoren innerhalb von 3 Jahren vor Tag 1, ausgenommen Tumore mit einem geringen Risiko für Metastasierung oder Tod, duktales Karzinom <i>in situ</i> der Brust, oder Zervixkarzinom <i>in situ</i>.</li> <li>- Unkontrollierte Erkrankung, wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>- 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.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p><u>Studiendauer:</u> Rekrutierung: 10. Februar 2009 bis 26. November 2010 Studienende/<i>Last Patient Last Visit</i> (LPLV): 09. April 2014</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u> 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, in der für diese Dosierung eine maximale Exposition im Plasma und ein potentieller therapeutische Effekt gezeigt wurden.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung:</u> 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"> <li>- 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.</li> <li>- Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war.</li> <li>- Ausscheiden aus der Studie</li> </ul> <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> <p><u>Compliance:</u> Jegliche Studienmedikation, die von einem Studienzentrum erhalten, ausgegeben, zurückgegeben oder bestellt wurde, wurde im <i>Drug Inventory Log</i> dokumentiert. Die Patienten mussten alle unbenutzten Kapseln und das Medikationstagebuch zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance erfassen zu können.</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 (laBCC, mBCC) anhand der objektiven Ansprechrates (ORR, engl. <i>Objective Response Rate</i>).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Dauer des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens</li> <li>- Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit von Vismodegib</li> <li>- Beurteilung der Pharmakokinetik von Vismodegib (nur an den daran teilnehmenden Zentren)</li> <li>- Beurteilung der patientenberichteten Ergebnisse (Lebensqualität gemäß SF-36)</li> <li>- Prüfung des histopathologischen Effekts von Vismodegib in Tumorbiopsien (Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC)</li> <li>- Auswertung des Hedgehog-Signalweg-Status durch <i>quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> (qRT-PCR) in archiviertem Gewebe</li> </ul> <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Effekt der Vismodegib-Behandlung auf den Hedgehog-Signalweg und der Wirksamkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC.</li> </ul> <p><u>Hypothesen:</u></p> <p>Die ORR wurde formal in zwei parallelen Analysen anhand des einseitigen exakten Binomialtests mit einer jeweils spezifischen minimalen Relevanzgrenze verglichen:</p> <p>Lokal fortgeschrittenes BCC:  <math>H_0: ORR \leq 0,20</math> versus <math>H_a: ORR &gt; 0,20</math></p> <p>Symptomatisches metastasiertes BCC:  <math>H_0: ORR \leq 0,10</math> versus <math>H_a: ORR &gt; 0,10</math></p> <p>Angesichts bislang fehlender Therapieoptionen und nicht berichteter Spontanremissionen stellen Ansprechraten &gt;20% für lokal fortgeschrittenes BCC bzw. &gt;10% für symptomatisches metastasiertes BCC einen klinisch bedeutsamen Nutzen für Patienten mit fortgeschrittenem BCC dar.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsvariable</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die objektive Ansprechrate (ORR) auf der Basis der von einem unabhängigen Gremium (IRF, engl. <i>Independent Review Facility</i>) beurteilten objektiven Ansprechrate.</p> <p>Die objektive Ansprechrate war definiert als die Anzahl der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen ein komplettes (CR, engl. <i>Complete Response</i>) oder teilweises (PR, engl. <i>Partial Response</i>) Ansprechen war, dividiert durch die Gesamtzahl der <i>efficacy evaluable</i>-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 CR oder PR zuzuweisen, waren die Veränderungen der Tumormessungen nach RECIST-Kriterien durch Wiederholungsmessungen zu bestätigen, die sequenziell im Abstand von <math>\geq 4</math> 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 ORR erfolgte für die beiden Teilpopulationen wie folgt:</p> <p><i>Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom:</i></p> <p>Hier wurde ein zusammengesetzter Endpunkt (<i>composite endpoint</i>) verwendet, der externe Tumordimensionen, Ulzeration (sofern an Baseline vorhanden) und 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><i>Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom:</i></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"> <li>- Die Gesamtansprechrate gemäß Prüfarztbewertung war wie die primäre Wirksamkeitsvariable definiert, basierte jedoch auf den Bewertungen des Ansprechens durch den Prüfarzt. Sie wurde als sekundäre Schlüsselzielvariable („<i>key secondary</i>“) definiert.</li> <li>- 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. Bis zu 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</li> </ul>
Vismodegib (Erivedge®)		<p>Siehe Seite 46 von 584</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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 metastasierend BCC-Kohorte (mit 20 behandelten Patienten) abzulehnen.</p> <p>Eingeschlossen wurden insgesamt 104 Patienten (71 mit laBCC, 33 mit smBCC).</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<p>Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in zwei Kohorten in die Studie eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC</li> <li>- Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC</li> </ul> <p>Der Einschluss von Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC sollte nach Erreichen von 80 Patienten in dieser Kohorte gestoppt werden; danach sollten nur noch Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC aufgenommen werden (mindestens jedoch 20).</p> <p>Die Aufnahme und der eventuelle vorzeitige Rekrutierungsstopp der laBCC-Kohorte wurden über ein interaktives Web-basiertes Antwortsystem (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i>) 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"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt - somit offen geführt - und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte 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"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe,</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Gemeinde)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich die Analyseneinheit 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)</li> </ul>	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Zur final-konfirmatorischen Analyse wurde die objektive Ansprechrate (ORR) für die <i>efficacy evaluable</i>-Population nach Bewertung durch ein unabhängiges Gremium (IRF) gemäß 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 zwei parallelen Analysen anhand des einseitigen exakten Binomialtests auf dem einseitigen <math>\alpha=0,025</math> 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> <p><u>Fehlende Daten</u></p> <p>Patienten ohne interpretierbare Gewebeprobe vom Zeitpunkt des Studienbeginns oder eingelagerte Gewebeprobe, wie seitens des unabhängigen Pathologen festgestellt, oder Patienten mit Bestätigung eines BCC durch einen Pathologen und dokumentiert im pathologischen Bericht des Studienzentrums, werden aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Patienten, die mindestens eine Dosis GDC-0449 erhalten haben und die aus irgendeinem Grund die Behandlung vor Durchführung einer Evaluation der Antwort nach Studienbeginn abbrechen, werden in der primären Analyse als Non-Responder gewertet; die Progression der Erkrankung wird zum Zeitpunkt der Tumorbewertung zu Studienbeginn + 1 Tag zensiert. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch am Leben sind, wird die Dauer des Überlebens am letzten Kontaktermin zensiert. Die Dauer des objektiven Ansprechens und PFS werden bei Patienten ohne Krankheitsprogression, die nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation gestorben sind, zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die objektive Ansprechrate ORR wurde auch gemäß der Bewertung der Prüfarzte (sekundäre Schlüsselzielvariable) analog zu ORR (IRF) ausgewertet.</li> <li>- Zur Analyse der Dauer des Ansprechens gemäß IRF-Bewertung wurde die mediane Dauer des Ansprechens mittels</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kaplan-Meier-Methode und das 95%-KI mittels der <i>Brookmeyer-Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Dauer des Ansprechens wurde auch gemäß der Bewertung der Prüfarzte analog zu der durch IRF ausgewertet.</li> <li>- Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) – gemäß IRF- und Prüfarztbewertung – sowie des Gesamtüberlebens (OS) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>Die Analyse aller sekundären Wirksamkeitsparameter wurde ebenfalls parallel für die laBCC- und sbBCC-Kohorte durchgeführt.</p> <p>Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse beruhte generell auf der <i>efficacy evaluable</i>-Population. ORR und die Dauer des Ansprechens wurden zusätzlich auch für die Population aller behandelten Patienten (<i>All treated</i>) sowie für die <i>Tissue confirmed</i>-Population durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Die Sicherheitsbewertung beruhte auf unerwünschten Ereignissen (UE) inklusive schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Laborparametern (Hämatologie, klinische Chemie), Vitalzeichen und ECOG-Performance-Status. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA <i>Preferred Term</i> 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 (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></p> <p>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), 24 Monats- (29. November 2012) und 30 Monats-Follow-up (30. Mai 2013) durchgeführt. Hierzu wurden die Prüfarztbewertungen (für das 12-Monats-Update auch IRF-Bewertungen) zu den</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsvariablen der zu Beginn der Updatephase noch in der Studie befindlichen Patienten sowie der im Rahmen des Überlebens-Follow-ups gesammelten Daten herangezogen.</p> <p><u>Software:</u> Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit der Analysesoftware SAS durchgeführt.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Während der <b>Rekrutierungsphase</b> 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 die Studie eingeschlossen, die auch alle Studienmedikationen erhielten.</p> <p>Zum Zeitpunkt des <b>final-konfirmatorischen Datenschnitts</b> 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 <b>6-Monats-Datenschnitts</b> 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 <b>12-Monats-Datenschnitts</b> 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 <b>18-Monats-Datenschnitts</b> 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 <b>24-Monats-Datenschnitts</b> 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>Zum Zeitpunkt des <b>30-Monats-Datenschnitts</b> am 30. Mai 2013 waren noch 9 Patienten (8 laBCC, 1 smBCC) in der Studie von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	<p>denen jedoch ein laBCC-Patient keine Studienmedikation mehr erhielt. 95 Patienten (63 laBCC, 32 smBCC) hatten die Studie abgebrochen, von denen 69 Patienten (44 laBCC, 25 smBCC) zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-up teilnahmen.</p> <p>Zum <i>Studienende</i> am 9 April 2014 hatten alle 104 Patienten (71 laBCC, 33 smBCC) die Studie abgebrochen. 74 Patienten (49 laBCC, 25 smBCC) nahmen zu diesem Zeitpunkt am Überlebens-Follow-up teil.</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%) (13 laBCC [18,3%], 2 smBCC [6,1%])</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 10 Patienten (9,6%) (9 laBCC [12,7%], 1 smBCC [3,0%])</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%) (1 laBCC [1,4%], 2 smBCC [6,1%])</p> <p>Prüfarztentscheidung: 3 Patienten (2,9%) (1 laBCC [1,4%], 2 smBCC [6,1%])</p> <p>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:</p> <p>Krankheitsprogression: 22 Patienten (21,2%) (10 laBCC [14,1%], 12 smBCC [36,4%])</p> <p>Patientenwunsch: 20 Patienten (19,2%) (17 laBCC [23,9%], 3 smBCC [9,1%])</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 14 Patienten (13,5%) (12 laBCC [16,9%], 2 smBCC [6,1%])</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%) (1 laBCC [1,4%], 2 smBCC [6,1%])</p> <p>Prüfarztentscheidung: 4 Patienten (3,8%) (2 laBCC [2,8%], 2 smBCC [6,1%])</p> <p>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:</p> <p>Krankheitsprogression: 25 Patienten (24,0%) (11 laBCC [15,5%],</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14 smBCC (42,4%))</p> <p>Patientenwunsch: 22 Patienten (21,2%) (18 laBCC (25,4%), 4 smBCC (12,1%))</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 16 Patienten (15,4%) (12 laBCC (16,9%), 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>Prüfarzentscheidung: 5 Patienten (4,8%) (3 laBCC (4,2%), 2 smBCC (6,1%))</p> <p>Sonstiges: 1 Patient (1,0%) (1 laBCC (1,4%), 0 smBCC (0,0%))</p> <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>Prüfarzentscheidung: 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>Prüfarzentscheidung: 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>Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Datenschnitts am 30. Mai 2013</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hatten 95 Patienten die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen:</p> <p>Krankheitsprogression: 33 Patienten (31,7%) (15 laBCC [21,1%], 18 smBCC [54,5%])</p> <p>Patientenwunsch: 24 Patienten (23,1%) (20 laBCC [28,2%], 4 smBCC [12,1%])</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 21 Patienten (20,2%) (16 laBCC [22,5%], 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>Prüfarzentscheidung: 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>Zum Studienende am 9 April 2014 hatten alle 104 Patienten (71 laBCC, 33 smBCC) die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen:</p> <p>Krankheitsprogression: 35 Patienten (33,7%) (17 laBCC [23,9%], 18 smBCC [54,5%])</p> <p>Patientenwunsch: 27 Patienten (26,0%) (23 laBCC [32,4%], 4 smBCC [12,1%])</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 21 Patienten (20,2%) (16 laBCC [22,5%], 5 smBCC [15,2%])</p> <p>Tod: 4 Patienten (3,8%) (3 laBCC [4,2%], 1 smBCC [3,0%])</p> <p>Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,9%) (2 laBCC [2,8%], 1 smBCC [3,0%])</p> <p>Prüfarzentscheidung: 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 (<i>all enrolled</i>) und bildeten somit auch die <i>all treated</i>-Population (Population für die Sicherheitsanalyse).</p> <p>Davon waren 103 Patienten (70 laBCC, 33 smBCC) in der <i>tissue confirmed</i>-Population, die alle Patienten mit BCC-Bestätigung durch Baselinebiopsie oder archiviertes Gewebe umfasst.</p> <p>96 Patienten (alle 63 behandelten laBCC und 33 smBCC) waren in der <i>efficacy evaluable</i>-Population (primäre Auswertepopulation für Wirksamkeit), die alle Patienten mit einem durch einen unabhängigen Pathologen bestätigtem BCC zu Baseline bzw. laut Archivbiopsie umfasst.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs-	Rekrutierungsphase: 10. Februar 2009 bis 26. Februar 2010. Datenschnitt für die final-konfirmatorische Auswertung war der 26. November 2010.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<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>Datenschnitt für das 30-Monats-Update war der 30. Mai 2013.</p> <p>Studienende/LPLV war der 09. April 2014.</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer (<i>efficacy evaluable-Population</i>), Anzahl (%): 96 (100)</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 37 (38,5) (laBCC: 28 [44,4]; smBCC: 9 [27,3]) männlich: 59 (61,5) (laBCC: 35 [55,6]; smBCC: 24 [72,7])</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 96 (100,0); laBCC: 63 (65,6); smBCC: 33 (34,4)</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 61,4 (15,2) (laBCC: 61,4 [16,9]; smBCC: 61,6 [11,4])</p> <p>Altersgruppen, Anzahl (%): 18–40 Jahre: 8 (8,3) (laBCC: 7 [11,3]; smBCC: 1 [3,0]) 41–64 Jahre: 44 (45,8) (laBCC: 26 [41,3]; smBCC: 18 [54,5]) ≥65 Jahre: 44 (45,8) (laBCC: 30 [47,6]; smBCC: 14 [42,2])</p> <p>Gewicht (kg): MW (StD): 82,8 (20,0) (laBCC: 86,1 [21,5]; smBCC: 76,5 [15,3])</p> <p>Ethnien, Anzahl (%): nicht-hispanisch/Latino: 94 (97,9) (laBCC: 61 [96,8]; smBCC: 33 [100]) hispanisch/Latino: 1 (1,0) (laBCC: 1 [1,6]; smBCC: 0 [0,0]) NA: 1 (1,0) (laBCC: 1 [1,6]; smBCC: 0 [0,0])</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) 0: 61 (63,5) (laBCC: 48 [76,2]; smBCC: 13 [39,4]) 1: 32 (33,3) (laBCC: 13 [20,6]; smBCC: 19 [57,6]) 2: 3 (3,1) (laBCC: 2 [3,2]; smBCC: 1 [3,0])</p> <p>Anzahl der Läsionen, Anzahl (%) 1: 49 (51,0) (laBCC: 40 [63,5]; smBCC: 9 [27,3]) 2: 16 (16,7)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(laBCC: 12 [19,0]; smBCC: 4 [12,1])  3: 15 (15,6)  (laBCC: 6 [9,5]; smBCC: 9 [27,3])  3+: 16 (16,7)  (laBCC: 5 [7,9]; smBCC: 11 [33,3])</p> <p>Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation  (in Monaten): MW (StD): 163 (145,4)  (laBCC: 196 [151,7]; smBCC: 99 [108,4])</p> <p>Mediane Behandlungsdauer in Monaten (Spanne): 12,9 (0,7-36,6)  (laBCC: NB; smBCC: NB)</p> <p>Es erfolgte kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-52.</p>
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p>		



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

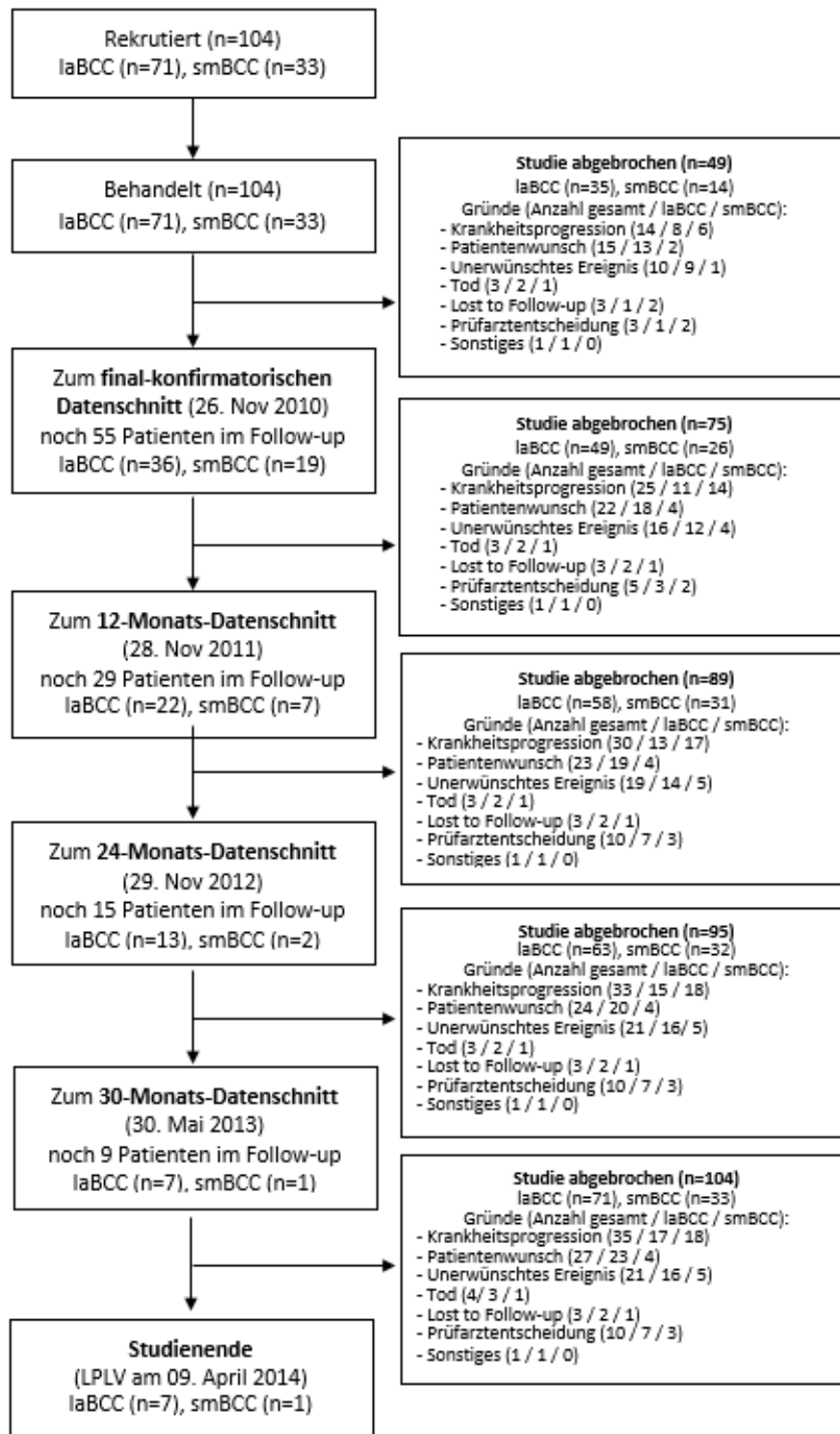


Abbildung 6: Patientenfluss der Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MO25616 (STEVIE) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<p><u>Rationale</u></p> <p>Die meisten Fälle von Basalzellkarzinomen können chirurgisch geheilt werden. In einigen Fällen jedoch schreitet die Erkrankung zu inoperablem, lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom voran oder metastasiert. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Standard-Therapieoption mehr. In diesen Fällen ist eine zielgerichtete Therapie mit einem <i>Hedgehog</i> (Hh)-Inhibitor die einzige verbleibende Therapieoption.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>In einer Phase-I-Studie (SHH3925g) wurde bei mehr als 50% der untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Tumoransprechen beobachtet (27) (Quelle: SHH3925g Clinical Study Report. 2010]. Diese ermutigenden Ergebnisse führten zur pivotalen Phase II-Studie SHH4476g (ERIVANCE) und der Phase II-Studie MO25616 (STEVIE). In dieser Studie sollte die Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BCC, für die zu diesem Zeitpunkte keine zugelassene zielgerichtete Therapieoption existierte, untersucht werden. Zu Beginn war die Rekrutierung von 150 Patienten mit fortgeschrittenem BCC geplant. Im Zuge von vier Protokolländerungen wurde die Zahl auf insgesamt 1.200 Patienten erhöht.</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 (laBCC, engl. <i>locally advanced Basal Cell Carcinoma</i>) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC, engl. <i>metastatic Basal Cell Carcinoma</i>).</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> </ul>	<p>Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>Alter <math>\geq 18</math></li> <li><i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2</li> </ul> <p><u>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder nach schriftlich bestätigter Meinung eines chirurgischen Spezialisten chirurgisch kontraindiziert war. Nicht ausschließliches Beispiel für eine Kontraindikation: BCC erneut im selben Areal nach zwei oder mehr Operationen, so dass kurative Resektion unwahrscheinlich ist.</li> <li>Erhebliche Deformation zu erwarten (z. B. Entfernung ganzer Gesichtsteile, wie Nase, Ohr, Augenlid, Auge; oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Amputation von Gliedmaßen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhergehende Bestrahlung, insofern nicht kontraindiziert oder unangemessen, bei lokal bestrahlten Patienten: Fortschreiten der Erkrankung nach Bestrahlung</li> </ul> <p><u>Symptomatisches metastasiertes BCC (smBCC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen</li> </ul> <p><u>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- können in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischem metastasierten BCC erfüllen.</li> <li>- Patienten mit messbarer und/oder nicht-messbarer Erkrankung nach RECIST v1.1</li> <li>- Adäquate organische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &gt;8,5 g/dL</li> <li>- Granulozyten <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Blutplättchen <math>\geq 75.000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase <math>\leq 3 \times</math> obere Normgrenze (ULN)</li> <li>- Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1.5 \times</math> der ULN oder innerhalb <math>3 \times</math> der ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung</li> </ul> </li> <li>- Fruchtbare Männer und Frauen müssen zwei hocheffektive Verhütungsmethoden (d. h. weniger als 1% pro Jahr) während der Behandlung und mindestens 7 Monate danach anwenden.</li> <li>- 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.</li> <li>- Keine Blut(produkt)spende während der Studie und für mindestens 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib; für männliche Patienten: keine Samenspende während der Studie und für mindestens 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib.</li> <li>- Lebenserwartung &gt;12 Wochen</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken</li> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumorthérapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, Bestrahlung oder photodynamische Therapie); eine Behandlungsunterbrechung bis zu 8 Wochen für Bestrahlung war erlaubt.</li> <li>- Beendigung einer Anti-Tumor-Therapie innerhalb 21 Tagen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor der ersten Vismodegib-Gabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unkontrollierte Erkrankung, wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>- 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.</li> <li>- Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit zur protokollgemäßen Teilnahme (lt. Prüfarzt).</li> <li>- Korrigiertes QT (QTc)-Intervall <math>\geq 450</math> msec zu Beginn der Studie</li> </ul>
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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p><u>Studiendauer:</u> Studienbeginn: Juni 2011</p> <p>Aktueller Status: Zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossier ist die Studie laufend, es werden aber keine neuen Patienten rekrutiert. Der finale Studienreport der MO25616 (STEVIE)-Studie mit ca. 1.200 Patienten wird Anfang 2016 vorliegen.</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u> Die Wahl der Dosierung von 150 mg/Tag als Einmalgabe beruht auf der Studie SHH3925g, einer offenen, multizentrischen, zweistufigen 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) sollten 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression</li> <li>- Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war</li> <li>- Patientenwunsch</li> <li>- Studienabbruch durch den Sponsor</li> </ul> <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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwangerschaftstest vorlag.  <u>Compliance:</u> Die Patienten mussten alle unbenutzten Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance zu überprüfen.
5	Zielsetzungen  Spezifische Studienziele und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel:</u> Bewertung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC). Es waren keine formalen Hypothesentests geplant.
6	Zielkriterien  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<u>Primäre Wirksamkeitsvariablen</u> Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit Grad 3 oder 4, Therapieabbruch oder –unterbrechung aufgrund eines UE, schwerwiegende UE, Todesfälle, Studienabbruch, Laborparameter und Exposition unter Studienmedikation.  <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> Körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, EKG, ECOG-Performance-Status, Begleittherapien, Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
7	Fallzahl  Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<u>Stichprobengröße</u> Ursprünglich war die Rekrutierung von etwa 150 Patienten geplant. Bei Annahme einer Inzidenzrate von 10% unerwünschten Ereignissen kann so die wahre UE-Inzidenzrate auf 4-6% geschätzt werden. Am 27. Januar 2009 wurde aufgrund einer Protokolländerung die Patientenzahl auf 550 Patienten erhöht. Am 8. November 2012 wurde in einer weiteren Protokolländerung die Fallzahl zunächst auf 800 und am 8. Mai 2013 auf ungefähr 1.200 Patienten erhöht. Am 3. Oktober 2013 (EU) erfolgte eine weitere Protokolländerung, durch welche die Fallzahl auf über 1.200 Patienten angehoben wurde.
8	Zuweisungsmethode  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation,</li> </ul>	Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient mit Vismodegib behandelt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Minimierung) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• 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)</li> </ul>	<u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u> Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B.</li> </ul>	<u>Primäre Endpunkte</u> Stetige Daten werden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Für diskrete Daten werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Es wird keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.  <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</u> Für Überlebensparameter werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und Schätzer für das mediane Überleben sowie das zugehörige 2-seitige 95%-KI inkl. Spannweite (Range).  ITT-Population: alle eingeschlossenen Patienten  Sicherheitspopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	Vismodegib erhalten haben.  <u>Software:</u> Alle DSMB-Analysen wurden analog zu den geplanten regulären Reportanalysen mit der Analysesoftware SAS durchgeführt.
<b>Ergebnisse</b>		
12	<b>Patientenfluss</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von</li> </ul>	<u>Patientenfluss</u>  Da die Studie zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers noch andauert, kann ein Patientenfluss nur für die Interimsanalysen (Updates mit 150, 300 und 500 Patienten) dargestellt werden.  Von Juni 2011 bis zum 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 abbrachen (berichtet als Therapieabbruch): Krankheitsprogression: 4 Patienten (2,7%) (3 laBCC [2,2%], 1 smBCC [8,3%]) Patientenwunsch: 9 Patienten (6,0%) (8 laBCC [5,8%], 1 smBCC [8,3%]) Unerwünschtes Ereignis: 10 Patienten (6,7%) (10 laBCC [7,2%], 0 smBCC [0,0%]) Tod: 8 Patienten (5,3%) (7 laBCC [5,1%], 1 smBCC [8,3%]) Sonstiges / Lost to Follow-up: 3 Patienten (2,0%) (3 laBCC [2,2%], 0 smBCC [0,0%]) Prüfarztentscheidung: 4 Patienten (2,7%) (4 laBCC [2,9%], 0 smBCC [0,0%])  Von Juni 2011 bis zum 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 abbrachen (berichtet als Therapieabbruch): Krankheitsprogression: 18 Patienten (6,0%) (15 laBCC [5,4%], 3 smBCC [13,6%]) Patientenwunsch: 36 Patienten (12,0%) (35 laBCC [12,6%], 1 smBCC [4,5%]) Unerwünschtes Ereignis: 35 Patienten (11,7%) (35 laBCC [12,6%], 0 smBCC [0,0%]) Tod: 13 Patienten (4,3%) (11 laBCC [4,0%], 2 smBCC [9,1%]) 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%])

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	<p>Fehlende Angabe: 1 Patient (1 laBCC, 0 smBCC)</p> <p>Von Juni 2011 bis zum Update mit 500 Patienten am 06. November 2013 wurden insgesamt 501 Patienten (470 Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, 31 Patienten mit metastasiertem BCC) in die Studie eingeschlossen, von denen jedoch 1 Patient keine Studienmedikation eingenommen hat und somit nicht in die Analyse der Sicherheitspopulation eingeflossen ist.</p> <p>400 Patienten (376 laBCC, 24 smBCC) brachen die Studie aus folgenden Gründen ab (berichtet als Therapieabbruch):</p> <p>Krankheitsprogression: 70 Patienten (14,0%) (55 laBCC [11,7%], 15 smBCC [48,4%])</p> <p>Patientenwunsch: 62 Patienten (12,4%) (60 laBCC [12,8%], 2 smBCC [6,5%])</p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 178 Patienten (35,6%) (173 laBCC [36,9%], 5 smBCC [16,1%])</p> <p>Tod: 10 Patienten (2,0%) (9 laBCC [1,9%], 1 smBCC [3,2%])</p> <p>Prüfarzentscheidung: 14 Patienten (2,8%) (13 laBCC [2,8%], 1 smBCC [3,2%])</p> <p>Lost to Follow-up: 4 Patienten (0,8%) (4 laBCC [0,9%], 0 smBCC)</p> <p>Sonstiges: 62 Patient (12,4%) (62 laBCC [13,2%], 0 smBCC)</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung  Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	<p>Beginn: Juni 2011</p> <p>Screeningphase: Tag -28 bis Tag -1</p> <p>Rekrutierungsphase: Patienteneinschluss derzeit noch andauernd.</p> <p>Data cut-off/ <i>Last Patient Last Visit</i> (LPLV): 6 November 2013</p> <p>Dargestellter Datenschnitt mit 150 Patienten: 17. Mai 2012</p> <p>Dargestellter Datenschnitt mit 300 Patienten: 19. Oktober 2012</p> <p>Dargestellter Datenschnitt mit 500 Patienten: 06. November 2013</p>
14	<p>Deskriptive Daten zu Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer, Anzahl (%): 501 (100)</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 202 (40,3) (laBCC: 190 [40,4]; smBCC: 12 [38,7]) männlich: 299 (59,7) (laBCC: 280 [59,6]; smBCC: 19 [61,3])</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 292 (62,1) (laBCC: 29 [93,5]; smBCC: 321 [64,1]) Andere: 1 (0,2) (laBCC: 0 [0,0]; smBCC: 1 [0,2]) Nicht anwendbar: 179 (35,7) (laBCC: 2 [6,5]; smBCC: 177 [37,7])</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 68,7 (16,86) (laBCC: 69,0 [17,97]; smBCC: 63,0 [17,07])</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>nach Studienbedingungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Altersgruppen, Anzahl (%):          &lt;65 Jahre: 193 (38,5)          (laBCC: 176 [37,4]; smBCC: 17 [54,8])          ≥65 Jahre: 307 (61,5)          (laBCC: 294 [62,6]; smBCC: 14 [45,2])</p> <p>Gewicht (kg): MW (StD): 75,9 (21,21)          (laBCC: 76,0 [21,36]; smBCC: 75,0 [19,11])</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%)          0: 308 (61,6)          (laBCC: 295 [62,9]; smBCC: 13 [41,9])          1: 130 (26,0)          (laBCC: 119 [25,4]; smBCC: 11 [35,5])          2: 62 (12,4)          (laBCC: 55 [11,7]; smBCC: 7 [22,6])          Fehlender Wert: 1          (laBCC: 1; smBCC: 0)</p> <p>Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)          1: 290 (57,9)          (laBCC: 283 [60,2]; smBCC: 7 [22,6])          2: 92 (18,4)          (laBCC: 82 [17,4]; smBCC: 10 [32,3])          3: 40 (8,0)          (laBCC: 35 [7,4]; smBCC: 5 [16,1])          3+: 64 (12,8)          (laBCC: 56 [11,9]; smBCC: 8 [25,8])</p> <p>Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation          (in Jahren): MW (StD): 11,70 (11,5)          (laBCC: 11,68 [11,62]; smBCC: 11,93 [9,63])          Fehlender Wert: 2          (laBCC: 2; smBCC: 0)</p> <p>Mediane Behandlungsdauer in Monaten,          MW (StD): 9,7 (6,55)          (laBCC: 9,6 [6,52]; smBCC: 10,9 [7,10])</p> <p>Es erfolgte kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-53.</p>
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p>		

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

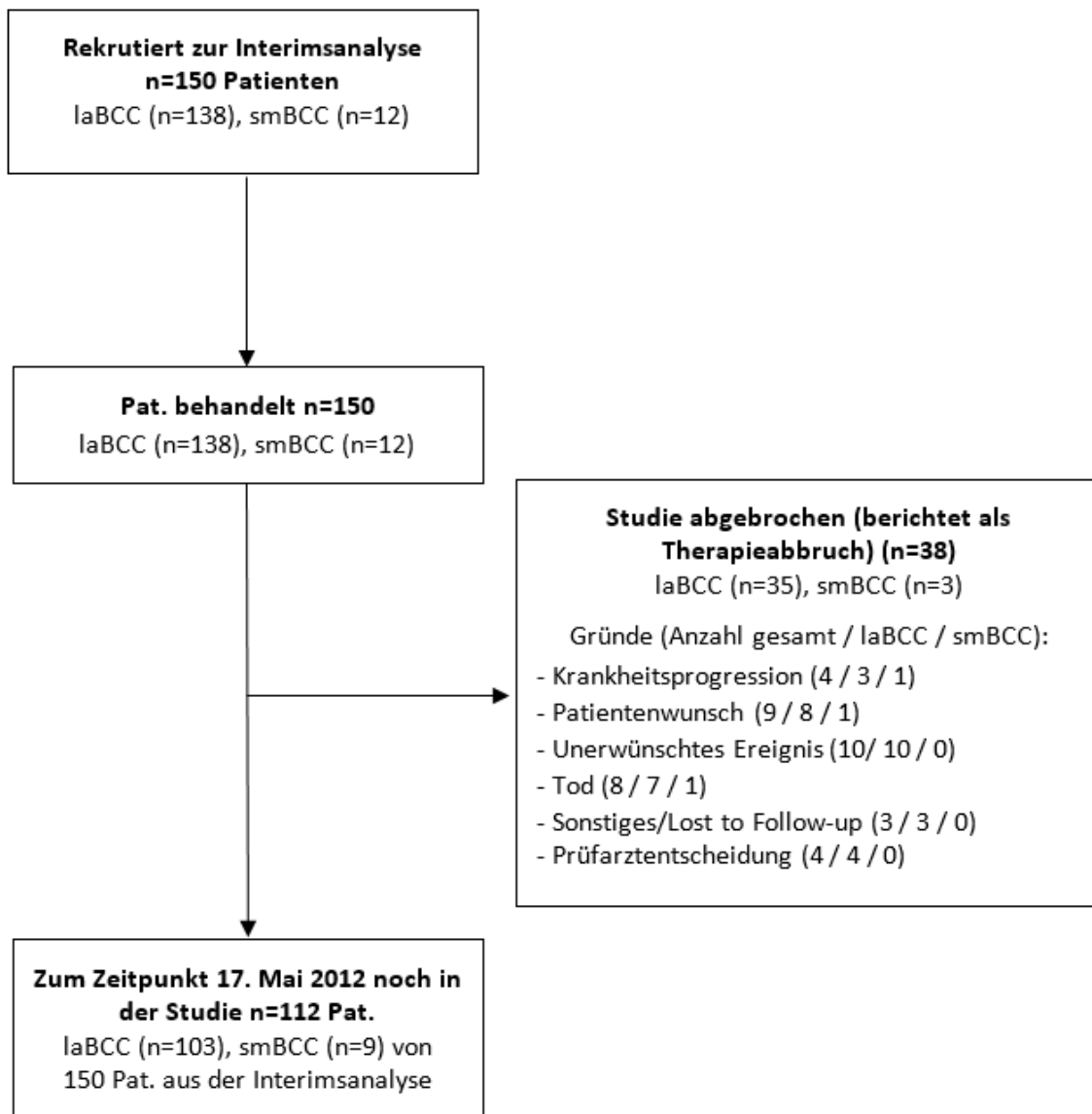


Abbildung 7: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 150 Patienten

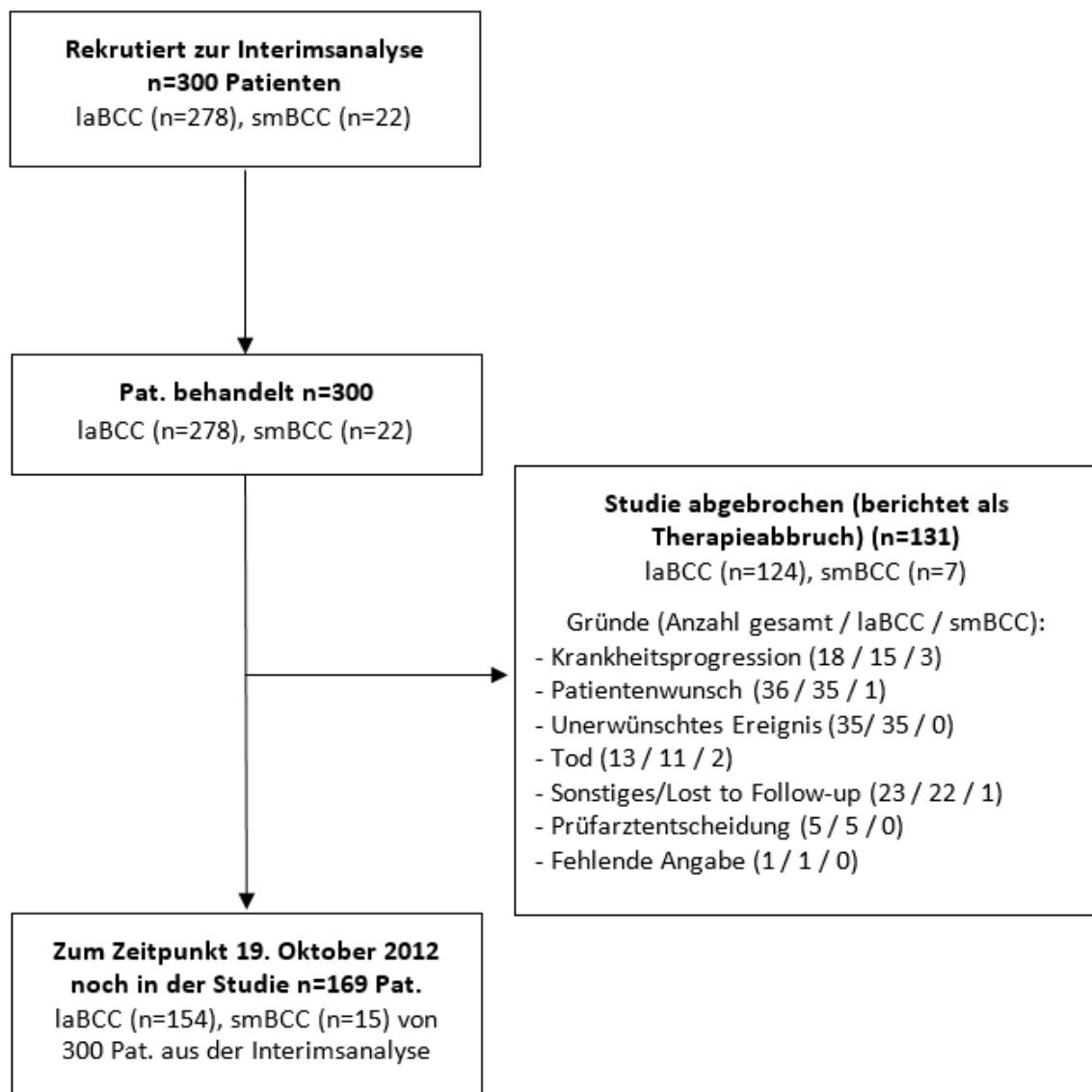


Abbildung 8: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 300 Patienten

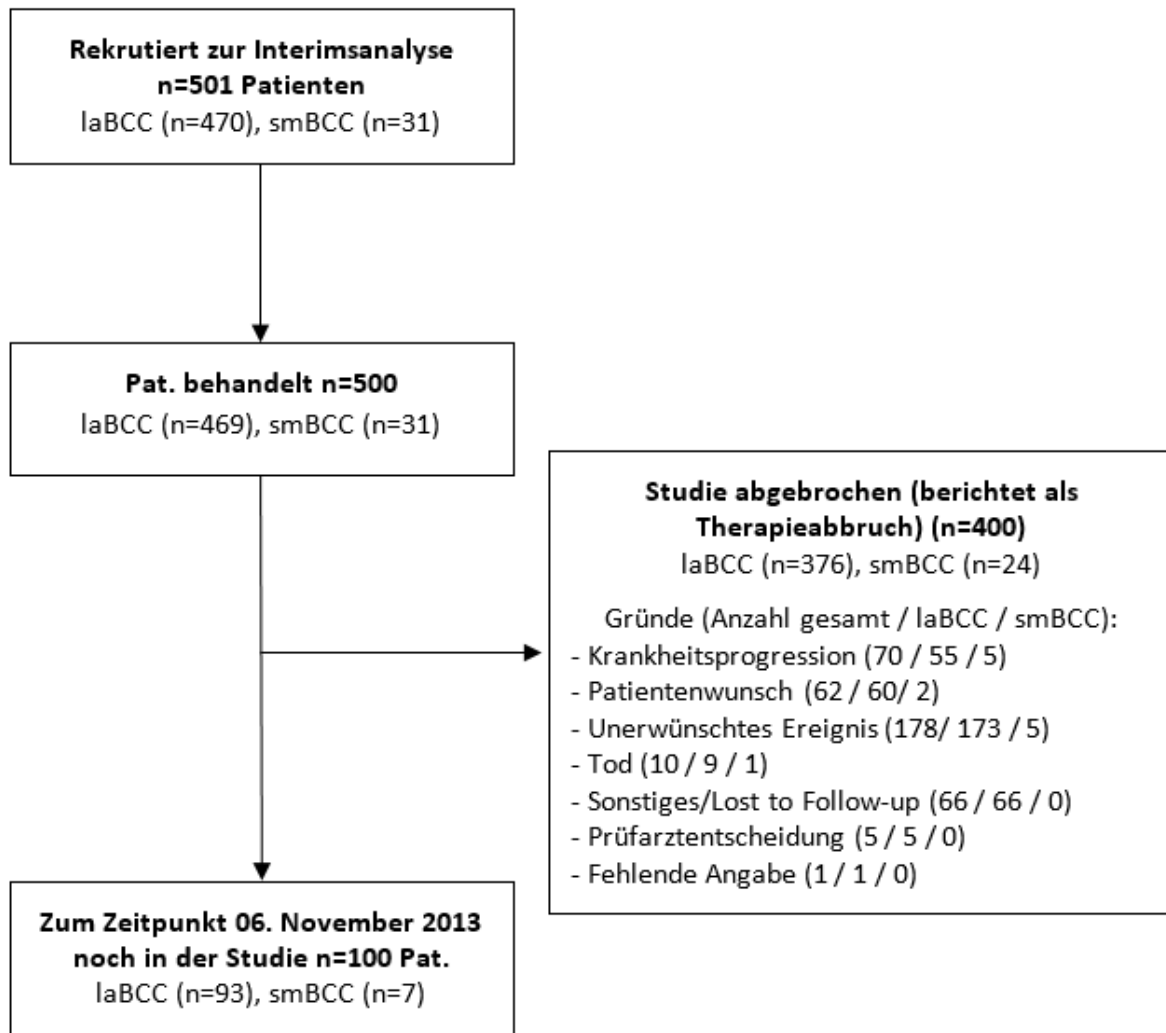


Abbildung 9: Patientenfluss der Studie MO25616 (STEVIE), DSMB-Update mit 500 Patienten

Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4811g (US-EAP) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<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. Für Patienten in diesem Stadium der Erkrankung gab es zum Zeitpunkt der Studie keine Standard-Therapieoption mehr.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>In der 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, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder smBCC) ohne Vorliegen einer wirksamen zielgerichteten Therapieoption eine Behandlung mit Vismodegib zugänglich zu machen.</p> <p>Desweiteren wurde die Sicherheit von Vismodegib und das objektive Ansprechen mittels RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in SolidTumors</i>; Version 1.0) untersucht.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Die Studie wurde multizentrisch in den USA durchgeführt.</p> <p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>Alter <math>\geq 18</math></li> <li><i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2</li> <li>Patienten mit smBCC: histologische Bestätigung distanzierter BCC-Metastasen</li> <li>Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer Erkrankung nach RECIST v1.0</li> </ul> <p><b><u>Lokal fortgeschrittenes BCC (laBCC):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mindestens eine histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser, die inoperabel oder nach Meinung eines chirurgischen Spezialisten chirurgisch kontraindiziert war. Nicht ausschließliches Beispiel für eine Kontraindikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>BCC erneut in demselben Areal nach zwei oder mehr Operationen, so dass kurative Resektion unwahrscheinlich ist</li> <li>erhebliche Deformation zu erwarten (z. B. Entfernung ganzer Gesichtsteile, wie Nase, Ohr, Augenlid, Auge; oder Amputation von Gliedmaßen)</li> </ul> </li> <li>Vorhergehende Bestrahlung, insofern nicht kontraindiziert oder unangemessen bei lokal bestrahlten Patienten: Fortschreiten der Erkrankung nach Bestrahlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- konnten in die Studie aufgenommen werden, falls sie obige Kriterien eines lokal fortgeschrittenen oder symptomatischen metastasierten BCC erfüllten</li> <li>- Adäquate blutbildende Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &gt;8,5 g/dL</li> <li>- Granulozyten ≥1000/μL</li> <li>- Blutplättchen ≥75.000/μL</li> <li>- Aspartataminotransferase und Alaninaminotransaminase ≤ 3 × obere Normgrenze (ULN)</li> <li>- Gesamt-Bilirubin ≤1,5 × der ULN oder innerhalb 3 × der ULN für Patienten mit Gilbert-Erkrankung</li> <li>- Serum-Kreatinin ≤2,0 mg/dL oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance &gt;50 mL/min</li> </ul> </li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken</li> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Lebenserwartung &lt;12 Wochen</li> <li>- Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumorthérapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, Bestrahlung oder photodynamische Therapie); eine Behandlungsunterbrechung von bis zu 8 Wochen für eine Bestrahlung war erlaubt.</li> <li>- Beendigung einer Anti-Tumor-Therapie innerhalb 21 Tagen vor der ersten Vismodegib-Gabe.</li> <li>- Unkontrollierte Erkrankung, wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>- 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.</li> <li>- Fehlende Bereitschaft zur Schwangerschaftskontrolle</li> <li>- Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit zur protokollgemäßen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositions menge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p>Teilnahme (lt. Prüfarzt)</p> <p><u>Studiendauer:</u> 21. Mai 2010 – 23. April 2012</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u> Die Wahl der Dosierung von 150 mg/Tag als Einmalgabe war auf der Phase I Dosisfindungsstudie und der pivotalen Phase II-Studie begründet.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung:</u> Die orale Einnahme von 150 mg Vismodegib einmal pro Tag als Kapsel sollte ungefähr zu derselben Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Versäumte Einnahmen (z. B. aufgrund von Übelkeit) sollten nicht nachgeholt werden. Die Patienten mussten alle nicht genommenen Kapseln zu jeder Visite mitbringen, um die Compliance überprüfen zu können. Die Einnahme erfolgte beginnend mit Tag 1 bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression</li> <li>- Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war</li> <li>- Patientenwunsch</li> <li>- Studienabbruch durch den Sponsor</li> </ul> <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. Zwischenzeitige 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 überprüfen zu können.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Möglichkeit einer Behandlung mit Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem BCC, für die keine zufriedenstellende Behandlungsalternative mehr bestand.</p> <p><u>Sekundäres Studienziel:</u> Untersuchung der Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit laBCC oder smBCC Untersuchung des objektiven Ansprechens (nach RECIST, Version 1.0)</p> <p><u>Hypothesen:</u> Es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><u>Wirksamkeitsmessgrößen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Tumorsprechen nach RECIST (für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie)</li> </ul> <p><u>Sicherheitsmessgrößen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>- Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>- UE, die zum Abbruch oder Unterbrechung der Vismodegib-Einnahme führen</li> <li>- Todesfälle während der Studie</li> </ul>
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 Studie zielte nicht darauf ab, eine spezielle Hypothese zu testen. Es war jedoch geplant, etwa 100 Patienten in die Studie 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 <math>\pm 7,8\%</math> für schwerwiegende UE (d. h. eine Inzidenzrate von 20%) und auf <math>\pm 9,6\%</math> für UE mit Grad <math>\geq 3</math> (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"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<p>Die Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in der Reihenfolge, in der sie registriert wurden, in die zwei Kohorten der Studie eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC</li> <li>- Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC</li> </ul> <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"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt, somit offen geführt, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>



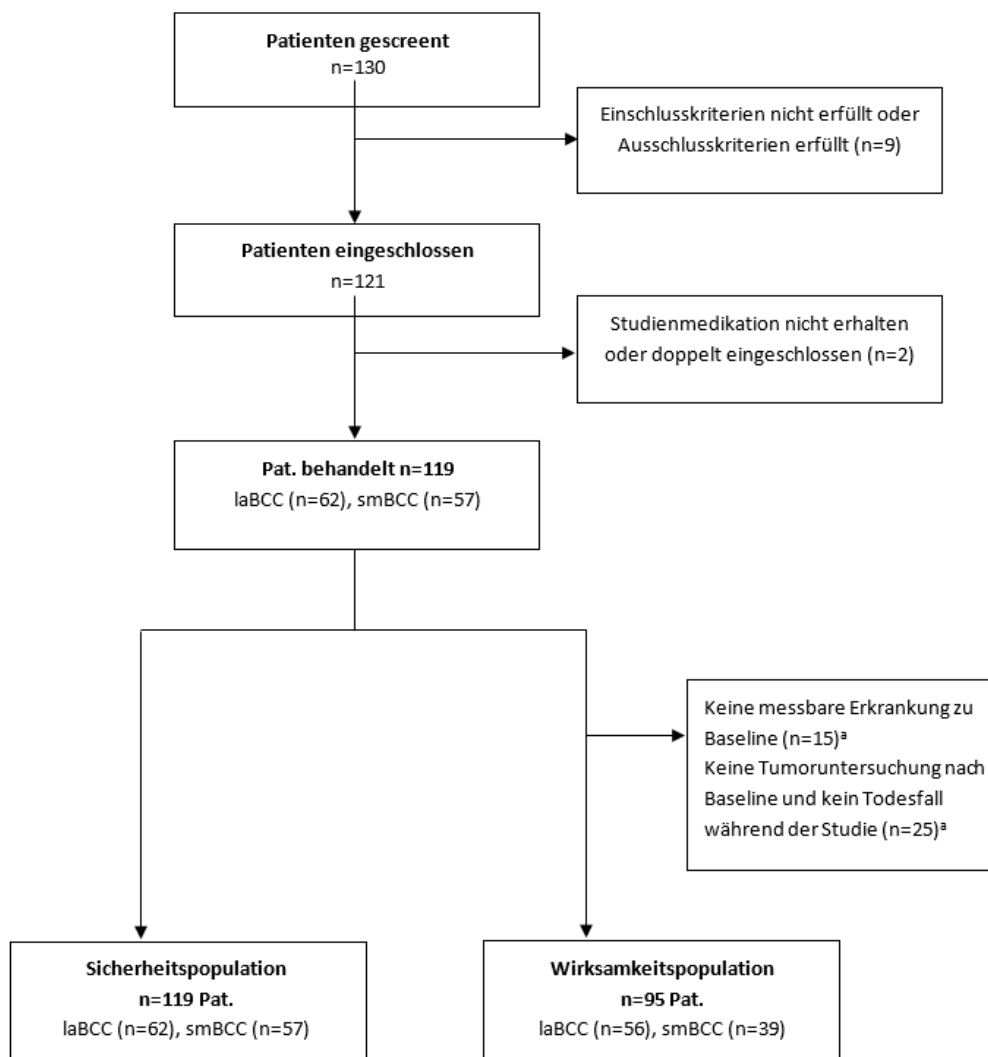
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Ergebnisse beurteilen, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	
<b>10</b>	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Wenn sich die Analyseneinheit 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)</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
<b>11</b>	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p>In dieser Studie wurde keine formelle Hypothese getestet.</p> <p>Stetige Daten wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Diskrete Daten wurden mittels absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.</p> <p>Es wurde keine Adjustierung für multiples Testen bei Endpunkten oder Subgruppen durchgeführt.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde durch Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt.</p> <p><u>Software:</u></p> <p>Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit der Analysesoftware SAS durchgeführt.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
<b>12</b>	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Es wurden insgesamt 130 Patienten für den Einschluss in die Studie gescreent. 121 Patienten wurden davon eingeschlossen, von denen 120 Patienten die Studienmedikation erhielten. Von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	<p>diesen war jedoch ein laBCC-Patient nach zwischenzeitlichem Lost-to-follow-up irrtümlich unter einer neuen Patientenummer erneut eingeschlossen worden, dann aber letztendlich mit allen Daten unter seiner ursprünglichen Patientenummer weitergeführt. Somit erhielten insgesamt 119 Patienten (62 laBCC, 57 smBCC) eine Studienmedikation.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Alle 119 Patienten (62 laBCC, 57 smBCC), die eine Behandlung erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen.</p> <p>Die Population für die Wirksamkeitsanalyse (<i>efficacy evaluable</i>-Population) umfasste 95 Patienten (56 laBCC, 39 smBCC), nämlich die, welche 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.</p>
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Screeningphase: Tag -28 bis Tag -1</p> <p>Studiendaten: 21. Mai 2010 – 23. April 2012</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer, Anzahl (%): 119 (100)</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 31 (26,1) (laBCC: 19 [30,6]; smBCC:12 [21,1]) männlich: 88 (73,9)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Studienbedingungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>(laBCC: 43 [69,4]; smBCC: 45 [78,9])</p> <p>Rasse, Anzahl (%):  Kaukasier: 116 (97,5)  (laBCC: 60 [96,8]; smBCC: 56 [98,2])  NA: 3 (2,5)  (laBCC: 2 [3,2]; smBCC: 1 [1,8])</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 62,7 (14,7)  (laBCC: 62,3 [16,0]; smBCC: 63,1 [13,2])</p> <p>Altersgruppen, Anzahl (%):  18–40 Jahre: 7 (5,9)  (laBCC: 5 [8,1]; smBCC: 2 [3,5])  41–64 Jahre: 59 (49,6)  (laBCC: 30 [48,4]; smBCC: 29 [50,9])  ≥65 Jahre: 53 (44,5)  (laBCC: 27 [43,5]; smBCC: 26 [45,6])</p> <p>Gewicht in kg, MW (StD): 81,3 (21,9)  (laBCC: 80,9 [23,1]; smBCC: 81,7 [20,8])  Fehlender Wert (n): 6  (laBCC: 6; smBCC: 0)</p> <p>Ethnien, Anzahl (%):  nicht-hispanisch/Latino: 108 (90,8)  (laBCC: 55 [88,7]; smBCC: 53 [93,0])  hispanisch/Latino: 5 (4,2%)  (laBCC: 3 [4,8]; smBCC: 2 [3,5])  NA: 6 (5,0)  (laBCC: 4 [6,5]; smBCC: 2 [3,5])</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%)  0: 69 (58,0)  (laBCC: 39 [62,9]; smBCC: 30 [52,6])  1: 41 (34,5)  (laBCC: 19 [30,6]; smBCC: 22 [38,6])  2: 9 (7,6)  (laBCC: 4 [6,5]; smBCC: 5 [8,8])</p> <p>Anzahl der Läsionen, Anzahl (%)  1: 58 (48,7)  (laBCC: 34 [54,8]; smBCC: 24 [42,1])  2: 23 (19,3)  (laBCC: 13 [21,0]; smBCC: 10 [17,5])  3: 24 (20,2)  (laBCC: 9 [14,5]; smBCC: 15 [26,3])  3+: 14 (11,8)  (laBCC: 6 [9,7]; smBCC: 8 [14,0])</p> <p>Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation in Jahren, MW (StD): 8,6 (12,5)  (laBCC: 12,1 [15,0]; smBCC: 4,9 [7,7])</p> <p>Mediane Behandlungsdauer in Monaten (Spanne): 5,5 (0,4-19,6)  (laBCC: NA; smBCC: NA)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es erfolgte kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-56.</p>
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p>		

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



<sup>a</sup>: Ein Patient konnte mehr als einen Grund aufweisen  
laBCC (n=63), mBCC (n=57)

Abbildung 10: Patientenfluss der Studie SHH4811g (US-EAP)

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH3925g (Phase I) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<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. Für Patienten in diesem Stadium der Erkrankung gab es zum Zeitpunkt der Studie keine Standard-Therapieoption mehr.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Phase I-Studie SHH3925g war die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit steigender Dosen von GDC-0449 (Vismodegib) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die gegenüber einer Standardtherapie refraktär waren oder für die keine Standardtherapie existierte.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Die Studie wurde multizentrisch in den USA durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterschiedene Einwilligungserklärung</li> <li>Alter <math>\geq 18</math></li> <li>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)</li> </ul> <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"> <li>Krankheit, die durch körperliche Untersuchung, Bildgebung, und/oder folgendem auswertbar war: Für Patienten mit Prostatakrebs: Anstieg um zwei Level des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) innerhalb von mindestens 2 Wochen Abstand, wobei eines während des Screening stattfand. Für Patientinnen mit Ovariakarzinom: Anstieg um zwei Level des Krebs-Antigens (CA-125) innerhalb von mindestens 2 Wochen Abstand, wobei eines während des Screening stattfand.</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0, 1, oder 2</li> <li>Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter und Verwendung zweier Formen der Empfängnisverhütung.</li> <li>Negativer Schwangerschaftstest an Tag 1 der Studie</li> <li>Hämoglobin <math>&gt;9</math> g/dL, Granulozyten <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math>, Blutplättchen <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math></li> <li>Serum-Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-fache der oberen Normgrenze (ULN, engl. <i>Upper limit of normal</i>) und Aspartataminotransferase</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(AST) und Alaninaminotransaminase (ALT) <math>\leq</math> 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 <math>\leq</math> 3-fache der ULN.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Kreatinin <math>\leq</math> 1,5-fache der ULN</li> <li>- Mindestens 3 Wochen Abstand zur letzten Chemotherapie, zum letzten Untersuchungswirkstoff, zur letzten Strahlentherapie oder zum letzten größeren chirurgischen Eingriff sowie zur Erholung der Vorbehandlung zu Studienbeginn oder zur Stabilisierung aller Behandlungsbezogenen Toxizitäten.</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfähigkeit oder Weigerung, Kapseln zu schlucken</li> <li>- Angeborenes Long-<i>QT</i>-<i>Syndrom</i></li> <li>- Vorgeschichte von kongestiver Herzinsuffizienz oder ventrikuläre Arrhythmien, welche die Einnahme von Medikamenten erforderlich macht.</li> <li>- Baseline-<i>QT</i>-Intervalle <math>&gt;0,47</math> Sekunden auf zwei von drei 12-Lead Elektrokardiogrammen (EKG), die während der Screening-Periode erfasst wurden.</li> <li>- Aktive Infektion, welche die intravenöse Gabe von Antibiotika erfordert.</li> <li>- Klinisch bedeutsame Vorgeschichte einer Lebererkrankung, welche zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion führt, einschließlich der aktiven viralen oder anderen Hepatitis, momentaner Alkoholmissbrauch oder Leberzirrhose.</li> <li>- Alle anderen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Befunde physischer Untersuchungen oder klinischen Laborbefunde, die begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder Kontraindikation durch die Verwendung eines Prüfpräparat geben.</li> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Fehlendes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und der Follow-up-Verfahren.</li> <li>- Behandlung mit kontraindizierten Medikamenten</li> </ul>
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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer</li> </ul>	<p><b><u>Studiendauer:</u></b> 23. Januar 2007 – 3. November 2009</p> <p><b><u>Rationale für die Wahl der Dosierung:</u></b> Die Patienten in dieser zweistufigen Studie wurden in drei Dosierungskategorien eingeteilt, in denen sie Kapseln mit 150 mg, 270 mg sowie 540 mg Vismodegib pro Tag erhielten.</p> <p><b><u>Arzneimittelverabreichung:</u></b> <i>Stufe 1 (Dosissteigerung):</i> An Tag 1 erhielten die Patienten in allen Kohorten eine orale Einzeldosis Vismodegib in der ihnen zugewiesenen Dosierung. An Tag 8, eine Woche nach Erhalt dieser Einzeldosis, begann jeder Patient die tägliche Dosierung gemäß zugewiesener Dosis</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>verabreichte die Intervention?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p>und Zeitplan.</p> <p>Die Dosissteigerung wurde gemäß modifizierter Verdoppelungstechnik (bis zu 100% Anstieg zwischen den Kohorten) durchgeführt, bis das erste behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignis vom Grad <math>\geq 2</math> (nach NCI CTCAE [<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>]; Version 3.0) innerhalb des Beurteilungszeitraumes für die Dosis-limitierende Toxizität (DLT) eintrat. Die nachfolgende Dosissteigerung wurde gemäß modifizierter Fibonacci-Regel durchgeführt.</p> <p>Die maximale Dosis war erreicht, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die maximale tolerierbare Dosis (MTD) wurde überschritten: Inzidenz der DLT betrug <math>\geq 33\%</math> (mind. 2 von 6 Patienten).</li> <li>• 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.</li> <li>• Pharmakokinetische (PK) Zwecklosigkeit erreicht: keine erhöhte Exposition mit zunehmender Dosis.</li> </ul> <p><i>Stufe 2 (Sicherheitserweiterung):</i></p> <p>12 neu hinzugekommene Patienten wurden in eine erweiterte Sicherheitskohorte aufgenommen, wobei deren Doseinstufung auf den Daten (Sicherheit, PK und PhD) in Stufe 1 basierte. Außerdem wurden bis zu 20 neu hinzugekommene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) 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 aufgenommenen 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 bei einem Patienten keinen Nachweis für eine Krankheitsprogression oder unerwünschte Ereignisse, so konnte dieser die Behandlung mit Vismodegib fortführen.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber steigender Dosen von GDC-0449 (Vismodegib) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.</li> <li>• Bewertung der maximalen tolerierbaren Dosis (MTD) und Charakterisierung der Dosis-limitierenden Toxizität (DLT) durch Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.</li> <li>• Charakterisierung der pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer einzelnen Dosis bzw. mehreren Dosen Vismodegib.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der empfohlenen Dosis und des Zeitplans von Vismodegib zur Wirksamkeitsüberprüfung für Phase II.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung, ob die Hemmung von Hedgehog (Hh) durch Vismodegib im menschlichen Haarfollikel und/oder der Haut zuverlässig gemessen werden kann. Charakterisierung der Beziehung dieser pharmakodynamischen (PhD) Wirkung in einem Surrogat-Gewebe mit Dosis und Exposition.</li> <li>• Vorläufige Beurteilung des Tumor-ansprechens bei Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor oder fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die eine Vismodegib-Monotherapie erhalten.</li> </ul> <p><u>Hypothesen:</u></p> <p>Es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><u>Sicherheitsmessgrößen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4</li> <li>- Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>- UE, die zum Abbruch oder Unterbrechung der Vismodegib-Einnahme führen</li> <li>- Todesfälle während der Studie</li> <li>- Dosis-limitierende Toxizität (DLT)</li> </ul>
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>Ursprünglich war eine Teilnehmerzahl von ungefähr 42-80 bewertbaren Patienten in drei oder mehr Studienzentren in den USA geplant.</p> <p>Insgesamt wurden schließlich 68 Patienten (mit allen Tumorarten, darunter auch BCC) an drei Standorten registriert.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> </ul>	<p>Die Patienten wurden in der Reihenfolge, in der sie registriert wurden, den Dosis-Kohorten zugewiesen. Da es sich um eine offen geführte, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllte, mit Vismodegib behandelt.</p> <p>Die eingeschlossenen Patienten wurden entweder in die Stufe 1 oder Stufe 2 der 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 neuen Formulierung 150 mg Vismodegib“.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt, daher offen geführt, und weder Studienteilnehmer noch Prüferärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>Wenn sich die Analyseneinheit 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)</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> </ul>	<p>In dieser Studie wurde keine formelle Hypothese getestet.</p> <p>Stetige Daten wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Diskrete Daten wurden mittels absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde durch Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt.</p> <p><u>Software:</u></p> <p>Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit der Analysesoftware SAS durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	
	<b>Ergebnisse</b>	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Es wurden insgesamt 68 Patienten eingeschlossen, die allesamt die Studienmedikation Vismodegib erhielten.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Alle 68 Patienten, die eine Behandlung erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wurden entweder in Stufe 1 oder Stufe 2 der Studie aufgenommen.</p> <p>In Stufe 1 wurde wie folgt zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg Vismodegib (n=7)</li> <li>• 270 mg Vismodegib (n=9)</li> <li>• 540 mg Vismodegib (n=4)</li> </ul> <p>In Stufe 2 wurde wie folgt zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCC, 150 mg Vismodegib (n=6)</li> <li>• BCC, 270 mg Vismodegib (n=14)</li> <li>• Sicherheit, 150 mg Vismodegib (n=12)</li> <li>• 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).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme / Rekrutierung  Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Screeningphase: Tag -14 bis Tag -1  Studiendaten: 23. Januar 2007 – 3. November 2009
14	Deskriptive Daten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer, Anzahl (%): 10 (100) (laBCC: 2.; mBCC: 8)</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 3 (30,0) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.) männlich: 7 (70,0) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.)</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 10 (100,0) (laBCC: 2 [100]; mBCC: 8 [100])</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 55,9 (8,82) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.)</p> <p>Gewicht in kg, MW (StD): 96,03 (38,19) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.)</p> <p>Ethnien, Anzahl (%): nicht-hispanisch/Latino: 10 (100) (laBCC: 2 [100]; mBCC: 8 [100])</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) 0: 6 (60,0) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.) 1: 4 (40,0) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.) 2: 0 (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.)</p> <p>Anzahl der metastatischen Organstellen, MW (StD): 1,5 (1,08) (laBCC: n. a.; mBCC: n. a.)</p> <p>Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation in Monaten, MW (StD): 163 (145,4) (laBCC: 196 [151,7]; smBCC: 99 [108,4])</p> <p>Mediane Behandlungsdauer in Monaten (Spanne): n. a.</p> <p>Es erfolgte kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-57.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004.		

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

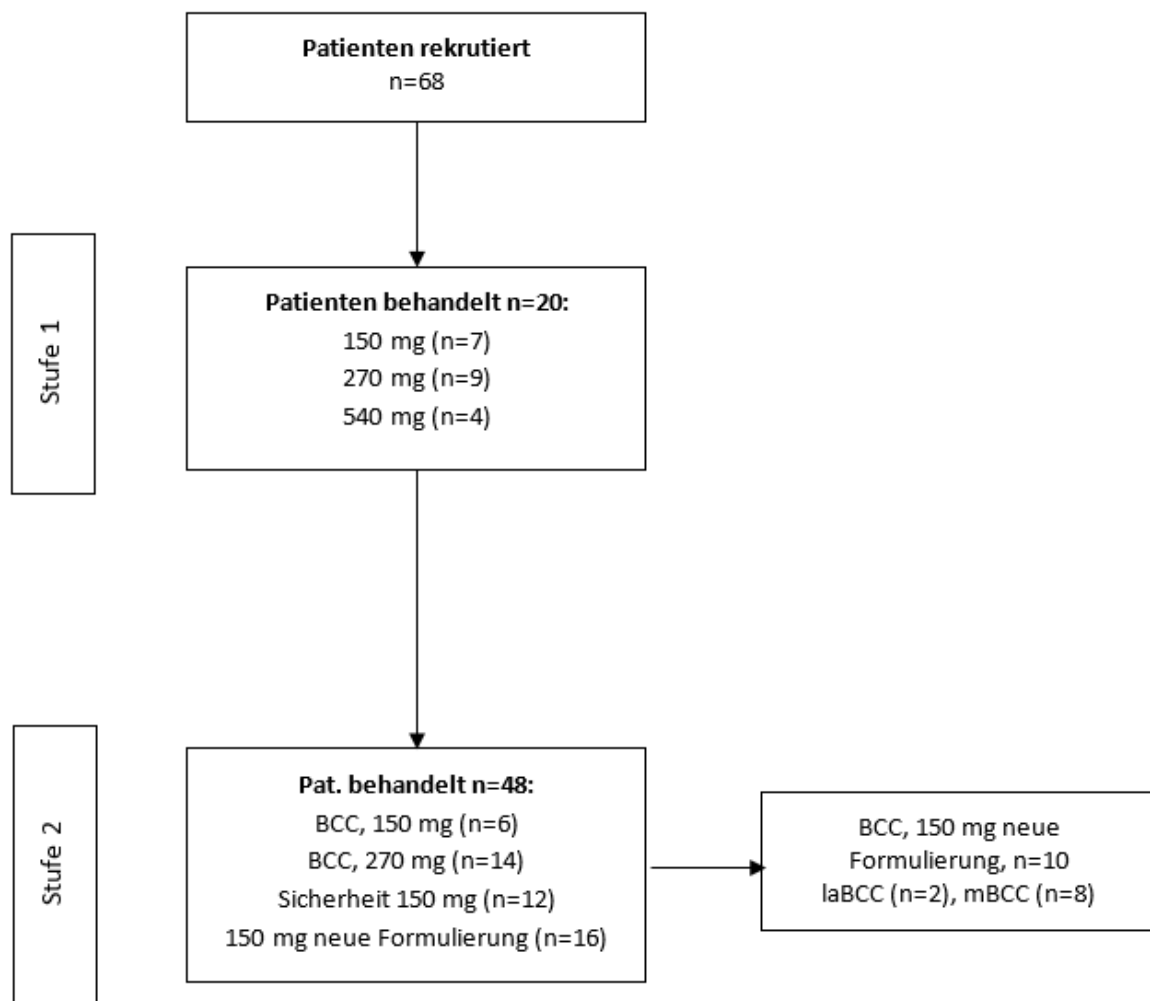


Abbildung 11: Patientenfluss der Studie SHH3925g (Phase I)

Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SHH4437g (Extension SHH3925g, SHH4610g, SHH4429, SHH4593g) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>• Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<p><u>Rationale</u></p> <p>Basierend auf der bislang beobachteten Wirksamkeit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC, advanced Basal Cell Carcinoma) wurde die vorliegende Verlängerungsstudie SHH4437g zur weiterführenden Verabreichung von Vismodegib für jegliche Patienten nach Abschluss der Hauptstudie oder deren Studienende konzipiert, welche keine Anzeichen für eine Progression der Erkrankung in einer Genentech (Roche)-gesponserten Vismodegib-Studie zeigten.</p> <p><u>Erkrankungen</u></p> <p>Ovarialkarzinom, Basalzellkarzinom, metastasiertes Kolorektalkarzinom</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Vismodegib wird in einer Vielzahl an Phase I- und II-Studien untersucht, die gegenwärtig noch andauern, deren Einschlussphase der Patienten bereits beendet ist, die abgeschlossen oder derzeit in Planung sind. In diesen Studien erfolgten Untersuchungen zur Dosierung, dem Anwendungsmodus, zur Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Vismodegib in unterschiedlichen Indikationen einschließlich der <i>First-line</i> Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRR), Ovarialkarzinom und fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC).</p> <p>Ferner wurde das Potential von Vismodegib in klinischen pharmakologischen Studien hinsichtlich Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, Optimierung des Dosierungsschemas, Effekte auf die Verlängerung des QTc-Intervalls und von Nahrungsmitteln auf die Pharmakokinetik von Vismodegib untersucht sowie auch bezüglich der Absorption, Verteilung, dem Stoffwechsel und der Ausscheidung von Vismodegib.</p> <p>In die Verlängerungsstudie SHH4437g wurden bis heute Patienten aus vier Genentech (Roche)-gesponserten Studien eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie SHH3925g:</b> Abgeschlossene und offen geführte, erstmals am Menschen durchgeführte Phase I-Dosisfindungsstudie zur Bestimmung des Sicherheitsprofils und der Pharmakokinetik (PK) von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die mit allen verfügbaren konventionellen Therapien austherapiert waren.</li> <li>• <b>Studie SHH4610g:</b> Zweigeteilte (Initialdosis [Loading] und Erhaltungsdosis) randomisierte, offen geführte, multizentrische Phase Ib-Studie zur Untersuchung der Vergleichbarkeit einer täglichen Dosierung und alternativ einer Dosis von 150 mg Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die unempfindlich</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber der Therapie sind oder für die keine Standardtherapie mehr vorhanden war. Die Ergebnisse bestätigten die aus der Phase II empfohlene Dosis und das Dosierungsschema von täglich verabreichten 150 mg Vismodegib. Die Studie ist bereits abgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie SHH4429g:</b> Abgeschlossene, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase II-Studie zu Vismodegib als Begleittherapie zu Standard-Biochemotherapieregimen in der First-line Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK); die Therapie erfolgte bis zur Progression der Erkrankung. Die Patienten erhielten entweder eine Chemotherapie mittels FOLFOX (Folinsäure [FOL, Leucovorin] + 5-Fluorouracil [F, 5-FU] + Oxaliplatin [OX]) oder FOLFIRI (Folinsäure [FOL, Leucovorin] + 5-Fluorouracil [F, 5-FU] + Irinotecan) sowie Bevacizumab.</li> </ul> <p>Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens (PFS, engl. <i>Progression Free Survival</i>) ergab keinen zusätzlichen Nutzen der Kombination aus Vismodegib mit der First-line Standardtherapie zur Behandlung des mKRK. Ein klinischer Nutzen konnte somit für die Kombination aus Vismodegib zur First-line Standardtherapie zur Behandlung des mKRK nicht festgestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie SHH4593g:</b> Abgeschlossene, offen geführte, einarmige Phase Ib-Studie zur Untersuchung des pharmakokinetischen Potentials von Vismodegib hinsichtlich Arzneimittelwechselwirkungen in Kombination mit Rosiglitazon (bekanntes CYP2C8-Substrat) oder oralen Kontrazeptiva bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die unempfindlich gegenüber der Therapie sind oder für die keine Standardtherapie mehr vorhanden war.</li> </ul> <p>Die Ergebnisse ergaben, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva durch eine Komedikation mit Vismodegib nicht beeinträchtigt wird. Ferner zeigten die Ergebnisse ein geringes Risiko für das Auftreten klinisch relevanter Arzneimittelwechselwirkungen durch die gleichzeitige Gabe von Vismodegib.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Die Ziele der vorliegenden Verlängerungsstudie SHH4437g waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitstellung einer weiterführenden Therapie mit Vismodegib für Patienten, die zuvor in einer Genentech (Roche)-gesponserten Phase I- oder II-Krebsstudie Vismodegib erhalten hatten und nach Abschluss der Hauptstudie oder deren Studienende keine Anzeichen für eine Progression der Erkrankung zeigten.</li> <li>• Erhebung von Sicherheitsdaten zur Langzeitverabreichung von Vismodegib.</li> </ul> <p>Die Studie war daraufhin ausgerichtet, Sicherheitsdaten zur Langzeitverabreichung von Vismodegib in verschiedenen Patientenpopulationen zu erheben, die keine Anzeichen einer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Progression der Erkrankung in einer Genentech (Roche)-gesponserten Phase I- oder II-Studie zeigten. Diese Populationen wurden aufgrund des ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der beobachteten Wirksamkeitsnachweise aus den Phase I- und II-Studien für diese Studie ausgewählt. Da lediglich Sicherheitsdaten erhoben werden sollten, gab es keine Kontrollgruppe. Die Patienten erhielten täglich 150 mg Vismodegib als kontinuierliche Therapie, welche seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) zugelassen worden war.
-	<b>Methoden</b>	
3	<b>Studienteilnehmer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>• Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Die Studie wurde multizentrisch in den USA durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abgeschlossene Vismodegib-Behandlung innerhalb von 2-4 Wochen in einer Genentech (Roche)-gesponserten Hauptstudie oder Möglichkeit für eine Weiterbehandlung mit Vismodegib zum Zeitpunkt des Studienendes der Hauptstudie.</li> <li>- Erwartung seitens des Prüfarztes, dass der Patient von einer zusätzlichen Vismodegib-Behandlung profitieren könnte (anhaltende Komplettremission, Teilremission oder Stabilisierung der Erkrankung).</li> <li>- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) Performance-Status 0, 1 oder 2</li> <li>- Adäquate Organfunktion definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Granulozyten <math>\geq 1.000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Blutplättchen <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>; bei Patienten mit Beeinträchtigung des Knochenmarks <math>\geq 75.000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Hämoglobin <math>&gt;9 \text{ g/dL}</math></li> <li>- Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> der oberen Normgrenze (ULN, engl. <i>Upper Limit of Normal</i>)</li> <li>- Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransaminase (ALT) <math>\leq 2,5 \times</math> ULN, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; Einschluss von Patienten mit Lebermetastasen bei Vorliegen von AST und ALT bis zu <math>5 \times</math> ULN</li> <li>-&gt; Einschluss von Patienten mit Gilbert-Erkrankung und einem Gesamt-Bilirubin <math>\leq 3 \times</math> ULN</li> </ul> </li> <li>- Adäquate Nierenfunktion, definiert durch: Serum-Kreatinin <math>\leq 2,0 \text{ mg/dL}</math> oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>&gt;50 \text{ mL/min}</math></li> <li>    Patienten unter Therapie mit Bevacizumab: Proteinurie <math>&lt;500 \text{ mg/24 Std.}</math> oder Verhältnis von Protein/Kreatinin im Urin (UPCR, engl. <i>Urine Protein/ Creatinine Ratio</i>) <math>&lt;1.0</math></li> </ul> </li> <li>- Frauen im gebärfähigen Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>Negativer (Serum oder Urin) Schwangerschaftstest an Tag 1 der Studie</li> <li>Anwendung von zwei akzeptablen Methoden zur Empfängnisverhütung, davon eine Barrieremethode, während der Studie und für 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib.</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter: Einverständnis zur Anwendung eines Latex-, Nicht-Latex oder anderen Kondoms mit Spermizid (falls erhältlich) während der Studie und für 2 Monate nach Absetzen von Vismodegib.</li> <li>- Einverständnis seitens männlicher und weiblicher Patienten, keine Blut(produkt)spende während der Studie und für mindestens 7 Monate nach Absetzen von Vismodegib zu geben.</li> <li>- Unterschriebene Einwilligungserklärung(en)</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unkontrollierte Erkrankung, wie eine Infektion, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>- Gleichzeitige nicht protokollspezifizierte Antitumorthherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, Bestrahlung oder photodynamische Therapie).</li> </ul>
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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p><u>Studiendauer:</u> September 2009 – Januar 2014</p> <p><u>Interventionen:</u> Arzneimittel: <i>Vismodegib</i> Vismodegib wurde in Kapseln verabreicht; andere Bezeichnungen: Erivedge, GDC-0449, RO5450815.</p> <p>Arzneimittel: <i>FOLFOX</i> (Folinsäure [FOL, Leucovorin] + 5-Fluorouracil [F, 5-FU] + Oxaliplatin [OX]) wurden als Lösungen zur intravenösen Verabreichung bereitgestellt.</p> <p>Arzneimittel: <i>FOLFIRI</i> (Folinsäure [FOL, Leucovorin] + 5-Fluorouracil [F, 5-FU] + Irinotecan [IRI]) wurden als Lösungen zur intravenösen Verabreichung bereitgestellt.</p> <p>Arzneimittel: <i>Bevacizumab</i> wurde als Lösung zur intravenösen Verabreichung bereitgestellt; andere Bezeichnung: Avastin.</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung und Arzneimittelverabreichung:</u> Die einem Patienten zugewiesene Behandlung richtete sich nach dessen ursprünglicher Behandlung aus der Hauptstudie. Beispielsweise erhielten Patienten, die zuvor in einer einarmigen Studie mit nur einem Arzneimittel behandelt worden waren (d. h. SHH3925g, SHH4610g und SHH4593g) auch weiterhin den alleinigen Wirkstoff Vismodegib. Patienten aus Studien mit kombinierten Arzneimitteln (d. h. SHH4429g) erhielten weiterhin die Kombinationstherapie plus Vismodegib. In der Verlängerungsstudie wurden 150 mg Vismodegib täglich verabreicht. Die Pharmakokinetik multipler Dosen (oder <i>Steady state</i>) von 150 mg Vismodegib täglich verabreicht war</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vergleichbar zu der anderer untersuchter Dosen (150 mg, 270 mg und 540 mg täglich). Patienten der Phase I-Studie SHH3925g, die zuvor täglich 270 mg Vismodegib allein erhalten hatten, hatten die Möglichkeit entweder täglich 270 mg Vismodegib im Rahmen der Verlängerungsstudie zu erhalten (solange die Arzneimittelbereitstellung zulässig war) oder täglich 300 mg Vismodegib (2x150 mg), falls der behandelnde Arzt und der Patient sich nicht zu einer Dosisreduktion auf 150 mg täglich entscheiden sollten. Basierend auf der Zulassung von Vismodegib seitens der FDA konnten diese Patienten von täglich 300 mg Vismodegib zu einer Dosis von 150 mg als tägliche Dosis übergehen.</p> <p>Die Gruppe an Patienten mit einer Dosierung kombinierter Arzneimittel in dieser Studie umfasste unverblindete Vismodegib behandelte Patienten aus der Phase II-Studie SHH4429g (First-line mKRK). Diese Patienten konnten weiterhin die Chemotherapie/biologische Therapie entsprechend der Hauptstudie erhalten (FOLFOX oder FOLFIRI plus Bevacizumab) plus täglich 150 mg Vismodegib. Die Dosis-modifizierenden Kriterien, welche in der Hauptstudie für Chemotherapie plus Bevacizumab grundlegend waren, galten auch weiterhin für die Patienten aus der SHH4429g-Gruppe in der Verlängerungsstudie.</p> <p><b>Einnahme von Vismodegib</b></p> <p>Vismodegib wurde in Hartgelatine kapseln zu 150 mg bereitgestellt.</p> <p>Die Einnahme von täglich 150 mg Vismodegib erfolgte bei allen Patienten oral, beginnend an Tag 1 und fortlaufend kontinuierlich. Im Fall von Patienten, die als Einzeltherapie nur Vismodegib einnahmen, war ein Zyklus für 4 Wochen definiert.</p> <p>Die Einnahme von Vismodegib erfolgte oral beginnend mit Tag 1 bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression <p>War die Einschätzung des Prüfarztes bzgl. einer Krankheitsprogression nicht eindeutig und der Arzt der Meinung, dass der Patient trotzdem noch von der Therapie profitieren würde, so sollte die Behandlung mit Vismodegib fortgeführt und der Patient im Rahmen der nächsten Tumorkontrolle neu bewertet werden.</p> </li> <li>- Intolerable Toxizität, die höchstwahrscheinlich auf Vismodegib zurückzuführen war.</li> <li>- Studienabbruch</li> </ul> <p>Die Patienten erhielten zu jeder Studienvisite eine ausreichende Anzahl an Kapseln als Dosis bis zur nächsten Studienvisite ausgehändigt. Vor Ausgabe der Studienmedikation zu jeder Studienvisite erfolgten zunächst die medizinischen Kontrollen, wie Serumtests oder Schwangerschaftstests, im Fall von Frauen im gebärfähigen Alter. Der jeweilige Test musste im Zeitraum von 7 Tagen vor dem Erhalt der Vismodegib-Kapseln negativ sein.</p> <p>Das negative Ergebnis des Schwangerschaftstest und der nicht-schwangere Status musste jeweils seitens der behandelnden Ärzte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestätigt werden (inkl. Dokumentation im medizinischen Bericht), ferner, dass der Patient zwei akzeptable Methoden zur Empfängnisverhütung anwendet und diesem das teratogene Risiko einer Behandlung mit Vismodegib bewusst ist. Bestand bei einer Patientin der Verdacht, schwanger zu sein, so musste die Behandlung mit Vismodegib unverzüglich abgebrochen werden. Stellte sich später heraus, dass die Patientin nicht schwanger war, so konnte die Therapie fortgesetzt werden.</p> <p>Die Einnahme der Medikation erfolgte bei den Patienten zuhause; die Patienten waren angewiesen, ein Kapsel 150 mg täglich einzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kapseln mussten unversehrt im Ganzen eingenommen werden und durften unter keinen Umständen geöffnet oder zerdrückt werden.</li> <li>• In einem Medikationstagebuch sollten Datum und Zeitpunkt der Einnahme jeder Dosis seitens der Patienten dokumentiert werden.</li> <li>• Die Einnahme von Vismodegib sollte täglich ungefähr zu derselben Tageszeit ohne Nahrung erfolgen. Versäumte Einnahmen sollten nicht nachgeholt werden.</li> </ul> <p><u>Compliance:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten waren angewiesen, alle unbenutzten Kapseln und das Medikationstagebuch zu jeder Visite mitzubringen, um die Compliance überprüfen zu können.</li> </ul> <p>Dosisreduzierungen von Vismodegib waren nicht erlaubt.</p>
5	Zielsetzungen  Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Ursprüngliche geplante primäre Studienziele gemäß Studienprotokoll:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz sowie Schweregrad aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</li> <li>• Inzidenz aller UE, die zum Abbruch der Einnahme von GDC-0449 führten (Zeitraum: 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienbehandlung)</li> </ul> <p><u>Aktuell erhobene primäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern, bei denen mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auftrat (Zeitraum: 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienbehandlung)</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern, bei denen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen wurde (Zeitraum: 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienbehandlung)</li> </ul> <p><u>Aktuell erhobene sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz sowie Schweregrad aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</li> <li>• Inzidenz aller UE, die zum Abbruch der Einnahme von GDC-0449 führten (Zeitraum: 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienbehandlung)</li> </ul> <p><u>Hypothesen:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><u>Sicherheitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz sowie Schweregrad aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</li> <li>• Inzidenz aller UE, die zum Abbruch der Einnahme von Vismodegib führten</li> </ul> <p>Im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfolgten das Monitoring und die Dokumentation protokollspezifizierter UE und SUE, Messungen der im Protokoll festgelegten hämatologischen Parameter, der klinischen Chemie und der Urinanalysen; ferner Erhebung protokollspezifischer Vitalparameter sowie weiterer zuvor im Protokoll festgelegter Tests, die im Rahmen der Sicherheitsbewertung der Studienmedikation(en) als kritisch relevant erachtet wurden.</p> <p>Alle UE und SUE wurden für jegliche Patienten mit Beginn ab den Screening, über den gesamten Studienzeitraum bis zu 30 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder dem Beginn einer neuen anti-tumorösen Therapie erhoben, je nachdem, was sich früher ereignete. Nach diesem Zeitraum sollten seitens der Prüfarzte lediglich diejenigen SUE dokumentiert werden, bei denen die Ärzte einen Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung vermuteten. Die UE wurden dafür mittels Computer auf einem elektronischen Datenerhebungsbogen (eCRF, eng. <i>electronic Case Report Form</i>) dokumentiert. Im Ereignisfeld einer jeden UE eCRF-Seite sollte dabei lediglich ein medizinisches Ereignis dokumentiert werden.</p> <p><u>Bewertungen während der Behandlung</u></p> <p>Der Studienzeitraum begann an Tag 1. Die Patienten wurden bis zur Dokumentation einer Progression der Erkrankung, zum Tod oder bis zum Studienabbruch nachverfolgt. Im Fall aller Studienvisiten war ein Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen für alle während des Studienzeitraumes erforderlichen Visiten und radiographischen Bewertungen zulässig. Nach der Entscheidung des Prüfarztes konnte dieses Zeitfenster auf bis zu 1 Woche ausgedehnt werden, um dem Terminplan der Patienten entsprechend Rechnung zu tragen (z. B. im Fall von Reisen, Urlaub oder Ferien). Im Fall von Laboruntersuchungen war ein Zeitfenster bis zu 4 Tage vor dem geplanten Behandlungstag zulässig. Jegliche Bewertungen und Abläufe sollten vor der Studienbehandlung am geplanten Behandlungstag erfolgen, falls nicht anderweitig festgelegt.</p> <p>Die Tumorbewertungen sollten zirka alle 8 Wochen, 16 Wochen (für Patienten, bei den RECIST [engl. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>] erhoben wurden und die seit <math>\geq 18</math> Monaten mit der Studienmedikation behandelt wurden) oder häufiger gemäß der täglichen Routinepraxis des Prüfarztes durchgeführt werden. Die Bewertungen sollten alle Facetten der Erkrankung umfassen. Eine Progression wurde in Beziehung zur schlechtesten Bewertung während des Studienverlaufs des Patienten definiert. Im Fall bildgebender Verfahren waren im Studienverlauf jeweils stets die gleichen Verfahren wie zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbeginn (Baseline) anzuwenden.</p> <p><u>Follow-up-Bewertungen</u></p> <p>Patienten, welche die Studienbehandlung infolge einer dokumentierten Krankheitsprogression abbrachen, wurden hinsichtlich des Überlebens zirka alle 3 Monate (<math>\pm 1</math> Monat) bis zum Tod, Lost-to-follow-up, Studienabbruch des Patienten aufgrund der ärztlichen Entscheidung, Studienabbruch aufgrund Patientenwunsch oder bis zu dem seitens Genentech (Roche) festgelegten Studienende nachverfolgt.</p> <p>Die Patienten wurden zur Bewertung der Sicherheit bis zu 30 Tage nach Gabe der letzten Studienbehandlung nachverfolgt oder nach Beginn einer neuen anti-tumorösen Behandlung, je nachdem, was sich früher ereignete. Eine Follow-up-Visite bestand mindestens aus einem Telefonat mit dem Patienten, einem Familienangehörigen oder er erkundigte sich mindestens nach dem Überlebensstatus des Patienten.</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>In der Studie wurde keine spezielle Hypothese getestet. Es war jedoch geplant, etwa 100 Patienten sowohl in den USA als auch außerhalb in die Studie zu rekrutieren.</p> <p>Gegenwärtig sind insgesamt 19 Patienten eingeschlossen (siehe ClinicalTrials.gov).</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<p>Bei der vorliegenden Studie SHH4437g handelt es sich um eine multizentrische, offen geführte Verlängerungsstudie. Patienten erhielten Vismodegib im Rahmen einer Genentech (Roche)-gesponserten Studie, die zuvor die Hauptstudie abgeschlossen hatten oder die mit der Einnahme von Vismodegib zum Zeitpunkt des Studienendes der Hauptstudie fortführen und gemäß Studienprotokoll mit einer Weiterbehandlung geeignet waren. Patienten, die in einer Vismodegib-Studie zuvor in einen Studienarm ohne Vismodegib-Behandlung randomisiert worden waren, waren nicht für den Einschluss in diese Studie geeignet. Beispielsweise wurden Patienten aus Studie SHH4429g, die unverblindet waren und in der Hauptstudie in den Placebo-Arm randomisiert waren, aus der Verlängerungsstudie ausgeschlossen.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• 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)</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p>Die Daten der Hauptstudie wurden zusammenfassend ausgewertet sowie auch für alle kombiniert behandelten Patienten.</p> <p><u>Analyse im Studienverlauf</u></p> <p>Die Patienten für die Analyse-Population waren definiert als Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für jede gemessene Variable wurde der Wert zu Studienbeginn (Baseline) definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation in dieser Studie. Der Einschluss der Patienten, die Verabreichung der Studienmedikation und Studienabbrüche wurden zusammengefasst dargestellt. Demographische Charakteristika und solche zu Studienbeginn wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite für kontinuierliche Daten sowie die Anzahl an Patienten und die Inzidenz als Häufigkeiten und Anteil für diskrete Daten dargestellt.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse</u></p> <p>Für die Sicherheitsanalyse wurden die verabreichte Studienmedikation sowie die unerwünschten Ereignisse jeweils zusammengefasst und gemäß Behandlungsgruppe stratifiziert dargestellt (d. h. in der Hauptstudie)</p> <p>a. Vismodegib-Verabreichung</p> <p>Deskriptive Statistiken wurden für die gesamte kumulative Dosis, die Anzahl an Dosen und Dauer der Exposition mit Vismodegib beginnend an Tag 1 berechnet.</p> <p>b. Unerwünschte Ereignisse</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse, die während oder nach Einnahme der ersten Studienmedikation auftraten, wurden gemäß entsprechender Terms und geeigneter Thesaurus-Levels zusammengefasst sowie gemäß der Toxizitätsgrade nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE, Version 3.0) klassifiziert. Während der Hauptstudie auftretende und andauernde UE wurden als Ausgangsbedingungen beim Screening berichtet. Schwerwiegende UE, Todesfälle und UE, die zum Therapie- oder Studienabbruch führten, wurden ebenfalls zusammengefasst.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
12	<p><b>Patientenfluss</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Insgesamt wurden 19 Patienten aus vier abgeschlossenen Studien (SHH3925g [12 Patienten], SHH4429g [2 Patienten], SHH4593g [4 Patienten], SHH4610g [1 Patient]) in die <i>Extension Study</i> SHH4437g eingeschlossen. Alle Patienten erhielten Vismodegib als Studienmedikation. . Alle 19 Patienten brachen die Studie ab; davon 17 Patienten (89,5%) aus nicht sicherheitsbezogenen Gründen und zwei Patienten (10,5%) aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).</p> <p>Zehn der 19 Patienten (52,6%) waren &gt;12 Monate (d.h. &gt;365 Tage) unter Vismodegib-Behandlung. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 397,0 Tage (Spanne: 26 bis 1493 Tage) für alle Patienten (n=19).</p> <p>Es wurden insgesamt zwei Todesfälle berichtet. Beide ereigneten sich während des Überlebens-Follow-up <math>\geq 229</math> Tage nach der letzten Anwendung der Studienmedikation. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie ist nicht ersichtlich.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten wurden in die Analyse einbezogen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Screeningphase: Tag -30 bis Tag -1</p> <p>Studienbeginn: September 2009</p> <p>Studienende: Januar 2014</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer (alle Patienten), Anzahl (%): 19 (100) SHH3925g: 12, SHH4429g: 2, SHH4593g: 4, SHH4610g: 1</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 4 (21,1) SHH3925g: 2 (16,7), SHH4429g: 1 (50,0), SHH4593g: 1 (25,0), SHH4610g: 0 (0,0) männlich: 15 (78,9) SHH3925g: 10 (83,3), SHH4429g: 1 (50,0), SHH4593g: 3 (75,0), SHH4610g: 1 (100,0)</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 19 (100,0); SHH3925g: 12 (100,0), SHH4429g: 2 (100,0), SHH4593g: 4 (100,0), SHH4610g: 1 (100,0)</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 61,4 (15,2) SHH3925g: 57,4 (15,4), SHH4429g: 54,1 (13,1), SHH4593g: 64,5 (24,0), SHH4610g: 74,0 (NE)</p> <p>Gewicht (kg): MW (StD): n. a. (n. a.) SHH3925g/SHH4429g/SHH4593g/SHH4610g: n. a. (n. a.)</p> <p>Ethnien, Anzahl (%): nicht-hispanisch/Latino: 18 (94,7) SHH3925g: 11 (91,7), SHH4429g: 2 (100,0), SHH4593g: 4 (100,0), SHH4610g: 1 (100,0) nicht berichtet: 1 (5,3) SHH3925g: 1 (8,3), SHH4429g: 0 (0,0), SHH4593g: 0 (0,0), SHH4610g: 0 (0,0)</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) 0: n. a. (n. a.) SHH3925g/SHH4429g/SHH4593g/SHH4610g: n. a. (n. a.) 1: n. a. (n. a.) SHH3925g/SHH4429g/SHH4593g/SHH4610g: n. a. (n. a.) 2: n. a. (n. a.) SHH3925g/SHH4429g/SHH4593g/SHH4610g: n. a. (n. a.)</p> <p>Anzahl der metastatischen Organstellen, Mittelwert (StD): n. a. (n. a.) SHH3925g/SHH4429g/SHH4593g/SHH4610g: n. a. (n. a.)</p> <p>Mediane Behandlungsdauer in Tagen (exklusive Therapieunter-</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>brechungen), Mittelwert (StD): 589,0 (517,2)  SHH3925g: 779,8 (496,4), SHH4429g: 569,0 (753,8),  SHH4593g: 74,8 (36,6), SHH4610g: 397,0 (NE)</p> <p>Es erfolgte kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-58.</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

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

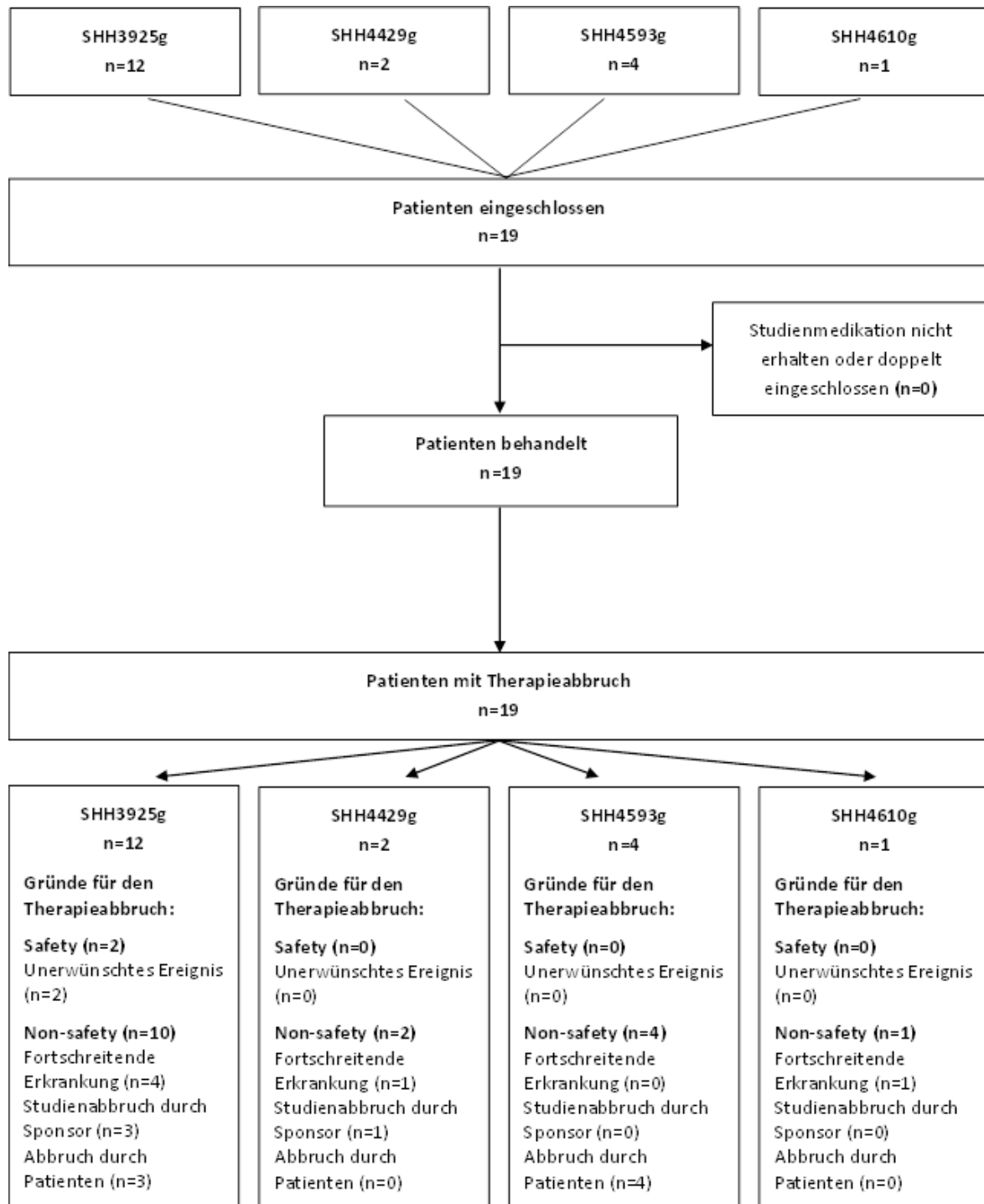


Abbildung 12: Patientenfluss der Studie SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH4610g)

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ML29670 (NIELS) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<p>ML29670 ist eine nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendung von Vismodegib bei Patienten mit laBCC und smBCC.</p> <p>Ziel der vorliegenden multizentrischen nicht-interventionellen Studie (NIS) ist die Erhebung weiterer Daten zur Wirksamkeit mit speziellem Fokus auf der Ansprechdauer (DOR, engl. <i>Duration of Response</i>), zur Sicherheit und Anwendung von Vismodegib in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC, engl. <i>locally advanced Basal Cell Carcinoma</i>) in der täglichen Praxis in Deutschland. Vismodegib ist zur Behandlung von Patienten mit laBCC zugelassen, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, oder für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC, engl. <i>symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma</i>). Um die wissenschaftliche Fragestellung rechtzeitig auswerten zu können, werden Patienten, die in der klinischen Praxis mindestens eine Vismodegib-Dosis im Zeitraum 02. August 2013 und dem 31. März 2015 erhalten haben, in die Studie eingeschlossen und prospektiv beobachtet.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p><b>Studienpopulation</b></p> <p>Patienten, welche Vismodegib zur Behandlung des laBCC gemäß der Zulassung für Deutschland entsprechend der Fachinformation (SmPC, engl. <i>Summary of Product Characteristics</i>) erhalten und keine Kontraindikationen entsprechend des Zulassungstextes gegenüber einer Therapie mit Vismodegib aufweisen, können in diese NIS eingeschlossen werden, sobald die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegt.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorliegen einer schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC; nicht geeignet für eine Operation oder Strahlentherapie)</li> <li>Patient nimmt an keiner anderen Studie teil.</li> <li>Männlicher od. weiblicher Patient ist im Rahmen des Programms zur Schwangerschaftsprävention eingeschlossen, wie seitens der deutschen Behörden (BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) festgelegt.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, für die eine Behandlung mit Vismodegib entsprechend der Fachinformation (SmPC) kontraindiziert ist, sowie Patienten, die folgende Kriterien aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem anderen Inhaltsstoff, wie unter Abschnitt 6.1 der aktuellen Fachinformation (SmPC) aufgeführt.</li> <li>Schwangere oder stillende Frauen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht dem Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)-Programm zur Schwangerschaftsprävention nachkommen.</li> <li>• Komedikation mit <i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort; echtes Johanniskraut)</li> </ul> <p><b>Komedikation und Behandlung</b></p> <p>Begleitmedikationen, die innerhalb von 14 Tagen vor dem ersten Tag der Behandlung mit Vismodegib verabreicht wurden, werden auf dem eCRF dokumentiert. Der generische Name (Produktname sollte für kombinierte Produkte genutzt werden), Start- und Stoppdatum, Grund für die Komedikation, deren tägliche Dosis und Einheit, Häufigkeit und Verabreichungsweise sollten im entsprechenden Abschnitt des eCRFs (falls vorhanden) dokumentiert werden.</p>
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"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p>Alle Patienten dieser nicht-interventionellen Studie starteten mit der zugelassenen Vismodegib-Dosis von täglich 150 mg. Angaben zu einer Dosisänderung oder Dosisanpassung sind im Protokoll nicht näher spezifiziert, dennoch können Dosisänderungen nach Ermessen des behandelnden Arztes entsprechend der individuellen Bedürfnisse eines Patienten an eine Behandlung angepasst werden.</p> <p>Diese multizentrische NIS beeinflusst nicht das individuell bestimmte Behandlungsschema für einen Patienten; die ärztliche Wahl für eine spezielle Therapie bleibt ebenfalls unbeeinflusst. Teil dieser Studie ist lediglich die Dokumentation der gewählten Therapie.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>In dieser Studie sollen Variablen, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben werden, dokumentiert werden.</p> <p>Von besonderem Interesse ist die Dauer des Ansprechens (DOR)</p>
6	Zielkriterien	<b><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechdauer (DOR) definiert als die Dauer von der ersten dokumentierten Komplettremission (CR, engl. <i>Complete Response</i>) oder Teilremission (PR, Partial Response) bis zur Progression der Erkrankung, festgestellt durch den behandelnden Arzt bei Patienten mit laBCC.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR, engl. <i>Objective Response Rate</i>): Rate an Patienten mit CR + PR</li> <li>• Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD [engl. <i>Stable Disease</i>])</li> <li>• Rezidivrate: Rate an Patienten mit Tumoransprechen (CR oder PR) und nachfolgendem Progress der Erkrankung</li> <li>• Zeit bis zur Krankheitsprogression (progressionsfreies Überleben): definiert als Zeit von der ersten Behandlung bis zur Progression der Erkrankung</li> <li>• Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben): definiert als Zeit von der ersten Behandlung bis zum Tod</li> <li>• Zeit bis zum Tumoransprechen: definiert als Zeit von der ersten Behandlung bis zum Tumoransprechen</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitsendpunkte</u></b></p> <p>Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) bei Vismodegib behandelten Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle im Protokoll spezifizierten unerwünschten Ereignisse (UE) werden entsprechend der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE), Version 4.03 kategorisiert und berichtet.</li> <li>• Inzidenz, Risikofaktoren und Ausgang von schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden UE von Interesse (d. h. jene UE, die seitens der Firmen Genentech/Roche als mögliche oder bekannte Risiken bei Vismodegib-Gabe identifiziert wurden), die seitens des Klinikern in Zusammenhang stehend mit Vismodegib erachtet werden.</li> <li>• UE von Interesse umfassen: Muskelspasmen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Alopezie (definiert als Haarverlust überall am Körper), Dysgeusie oder Ageusie (Geschmacksveränderungen oder -störungen), Gewichtsverlust (unbeabsichtigt), Erschöpfung (Grad 2 oder höher), Gastrointestinale (GI) Ereignisse (Grad 2 oder höher), Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe, Abdominalschmerz, erhöhte Leberenzyme, kardiovaskuläre (arterielle/venöse) Ereignisse, Schlaganfall, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, Herzinsuffizienz, Amenorrhoe (im Fall einer Frau mit bestehender Schwangerschaft, die bei Einschluss in die Studie trotzdem eine Blutung [Menstruation] berichtete [Anwenden der Definition gemäß CTCAE, Vers. 4.03]), Entwicklung eines (von) Plattenepithelkarzinom(en).</li> <li>• Inzidenz schwerwiegender und nicht-schwerwiegender UE, die mit einer jeglichen Behandlung (Vismodegib oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderer Behandlung) in Verbindung gebracht werden und zu einer Änderung oder Abbruch dieser Behandlung führen.</p> <p>In der vorliegenden Studie wird Schwangerschaft ebenso als SAE gewertet, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– eine Schwangerschaft bei einer Patientin auftrat, die gegenwärtig mit Vismodegib behandelt wird und bis zu 7 Monate nach Erhalt der letzten Dosis;</li> <li>– eine Schwangerschaft bei der Partnerin eines Patienten auftrat, der gegenwärtig mit Vismodegib behandelt wird und bis zu 2 Monate nach Erhalt der letzten Dosis.</li> </ul> <p><b><u>Explorative Studienendpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfahren der Bewertung des Tumorsprechens (festgestellt seitens des behandelnden Arztes; die Einteilung kann gemäß der Möglichkeiten und Kategorien in die folgenden Gruppen erfolgen: klinische Beurteilung, histologische Beurteilung, Beurteilung mittels bildgebender Verfahren)</li> <li>• Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Vismodegib (Tumorgremium ODER Entscheidung durch ENT, Chirurg, plastischer Chirurg, Dermatookologe, Strahlentherapeut, Ophthalmologe)</li> <li>• Anwendung <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorhergehende Behandlung der BCC-Läsion, die zur Therapie mit Vismodegib führte</li> <li>– BCC-Therapie nach Vismodegib-Behandlung (falls möglich)</li> <li>– Behandlungsdauer von Vismodegib (Start- und Stop-Daten der Therapie mit Vismodegib)</li> <li>– Bewertung von Dauer und Zeitpunkt von Therapieunterbrechungen mit Vismodegib</li> <li>– Gründe für eine Behandlungsunterbrechung</li> </ul> </li> </ul>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Technisch ist diese NIS eine Registerstudie, demnach ist die gesamte Erhebung von Patienten über einen bestimmten Zeitraum (zwischen 02. August 2013 und 31. März 2015) und für eine bestimmte Anzahl teilnahmebereiter Zentren geplant.</p> <p>Es sollen zirka 100 Patienten mit laBCC an 50 Zentren in Deutschland dokumentiert werden. Die Informationen bzgl. teilnehmender Zentren und Patientennummern werden seitens des Außendienstes der Fa. Roche aufgenommen. Die während der Therapie mit Vismodegib erhobenen Daten sollen die tägliche klinische Routine widerspiegeln.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von</li> </ul>	<p>ML29670 ist eine nicht-interventionelle Studie</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine Vismodegib-Dosis in der klinischen Routinepraxis zwischen dem 02. August 2013 und dem 31. März 2015 erhalten hatten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>ML29670 ist eine nicht-interventionelle Studie</p> <p>Es erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Wenn sich die Analyseneinheit 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)</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte</li> </ul>	<p>Quantitative Variablen wurden mittels deskriptiver Statistiken, wie Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, 1./3. Quartil dargestellt, sowohl für die Werte von Baseline zu einzelnen Visiten als auch für die Differenz zwischen Baseline und letzter dokumentierter Visite</p> <p><b>Allgemeine statistische Methoden</b></p> <p>Kontinuierliche Daten werden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p>dargestellt. Kategorische Variablen werden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten (in %) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt.</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzer werden für modell-gestützte Analysen für die Endpunkte Zeit bis zur Krankheitsprogression und Ansprechdauer verwendet. Patienten ohne Ereignis werden zum Datum der letzten dokumentierten Visite ohne Event zensiert.</p> <p>P-Werte werden mit mindestens 4 Nachkommastellen in allen statistischen Tabellen, wie zuvor im statistischen Programm definiert, dargestellt (p-Werte kleiner 0,001 werden z. B. gemäß SAS mit „&lt;0,001“ berichtet). Alle Tests erfolgen mit einem 2-seitigen Signifikanzlevel von <math>\alpha=0,05</math>, falls nicht anderweitig angegeben.</p> <p>Alle in der vorliegenden Studie dokumentierten Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen werden mittels deskriptiver Statistik berechnet und dargestellt. Generell werden alle Patienten in die Analysen eingeschlossen. Für diejenigen Patienten, die nicht mehr zu einer Nachbeobachtung erscheinen (Lost-to-follow-up) oder aus der Studie ausscheiden, werden alle Daten bis zum letzten dokumentierten Erfassung in die Analysen einbezogen oder bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse.</p> <p><b>Analyse-Populationen</b></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf allen eingeschlossenen Patienten; die Sicherheitsanalysen basieren auf allen Patienten, die mindestens eine Vismodegib-Dosis erhalten haben.</p> <p>Die Per-Protokoll (PP)-Population umfasst alle Patienten mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Behandlung für mindestens 3 Monate; keine Behandlungsunterbrechung für mehr als 8 Wochen.</li> <li>• Keine größeren Protokoll-Verletzungen.</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Die auf der PP-Population basierenden Analysen dienen als Sensitivitätsanalysen zu den Hauptauswertungen für alle eingeschlossenen Patienten. Vor Datenbankschluss wird ein Meeting zum Datenreview erfolgen, um die Patienten entsprechend den verschiedenen Populationen zuzuordnen.</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Werten</b></p> <p>Generell werden fehlende Daten nicht ersetzt.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten nach Baseline werden im Fall der Bewertungen zum Tumoransprechen als „Non-Responder“ für die finale Beurteilung betrachtet.</p> <p>Unvollständige Datumsangaben werden ersetzt: Im Fall einer fehlenden Angabe zum Tag wird der 15. Tag des jeweiligen Monats angegeben; im Fall einer fehlenden Monatsangabe wird „Juli“ angegeben. Ist die Datumsangabe infolge des Ersetzens implausibel, so wird das Datum insgesamt als fehlend angegeben.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation						
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	<p>Nicht zutreffend</p> <p>ML29670 ist eine nicht-interventionelle Studie</p> <p>Technisch ist diese NIS eine Registerstudie, demnach ist die gesamte Erhebung von Patienten über einen bestimmten Zeitraum (zwischen 02. August 2013 und 31. März 2015) und für eine bestimmte Anzahl teilnahmebereiter Zentren geplant.</p> <p>Es sollen zirka 100 Patienten mit laBCC an 50 Zentren in Deutschland dokumentiert werden. Die Informationen bzgl. teilnehmender Zentren und Patientennummern werden seitens des Außendienstes der Fa. Roche aufgenommen. Die während der Therapie mit Vismodegib erhobenen Daten sollen die tägliche klinische Routine widerspiegeln.</p>						
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p><b>Geplante Studienphasen</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;"><u>Projektabschnitt</u></td> <td style="width: 40%;"><u>geplant für:</u></td> </tr> <tr> <td>Protokoll-Genehmigung seitens der Ethikkommission</td> <td>Q2/2015</td> </tr> <tr> <td>Start der Datenerhebung</td> <td>Q2/2015</td> </tr> </table>	<u>Projektabschnitt</u>	<u>geplant für:</u>	Protokoll-Genehmigung seitens der Ethikkommission	Q2/2015	Start der Datenerhebung	Q2/2015
<u>Projektabschnitt</u>	<u>geplant für:</u>							
Protokoll-Genehmigung seitens der Ethikkommission	Q2/2015							
Start der Datenerhebung	Q2/2015							

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interimsanalyse 1 Q4/2015</p> <p>Patienteneinschluss möglich bis inkl. Q2/2016</p> <p>Interimsanalyse 2 Q4/2015</p> <p>Interimsanalyse 3 Q2/2016</p> <p>Interimsanalyse 4 Q4/2016</p> <p>Interimsanalyse 5 Q4/2017</p> <p>Ende der prospektiven Studie Q2/2018 (31. März 2018)</p> <p>Finaler Studienbericht Q4/2018</p> <p><b>Zwischenauswertungen</b></p> <p>Zusätzlich zur finalen Analyse sind für zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Q4/2015 und Q4/2017 Zwischen- auswertungen für die Hauptparameter der Studie geplant (siehe oben Tabelle zu geplanten Studienphasen). Da keine Hypothese aufgestellt wurde, sind keine Abbruchregeln sowie eine <math>\alpha</math>- Adjustierung für die Zwischenauswertungen notwendig.</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer (Interimsanalyse 01/2016), Anzahl (%): 44 (100)</p> <p>Da alle Teilnehmer laBCC-Patienten sind, kann hier keine Aufschlüsselung nach Studienbedingungen vorgenommen werden.</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 19 (43,2) männlich: 25 (56,8)</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 72,3 (15,3)</p> <p>Gewicht (kg): MW (StD): 79,1 (17,3) Größe (cm): MW (StD): 172,8 (10,6) Bodymass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>): MW (StD): 26,73 (4,46)</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: nicht verfügbar</p> <p>Ethnien, Anzahl (%): nicht verfügbar</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) 0: 12 (27,3) 1: 4 (9,1) 2: 1 (2,3) 3: 2 (4,5) Nicht verfügbar: 25 (56,8)</p> <p>Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%): nicht zutreffend</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsdauer in Monaten, MW (StD): 10,74 (7,39)</p> <p>Zeit von erster Diagnose eines laBCC bis zur Studienteilnahme (in Monaten): MW (StD): 68,67 (72,78)</p> <p>Zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers zu Vismodegib liegen noch keine Daten zum Follow-up aus der laufenden Studie NIELS vor. Es erfolgte daher kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (<i>Zielpopulation, population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-61.</p>
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p>		

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

Für die nicht-interventionelle Studie ML29670 (NIELS) ist keine Darstellung eines Flow-Charts möglich, da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde.

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ML28296 (RegiSONIC) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<p>ML28296 ist eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie in den USA zu Behandlungsmustern, Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und Gorlin-Goltz-Syndrom</p> <p>Während die Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bereits im Rahmen klinischer Studien bewiesen wurde und der Wirkstoff seitens der <i>U. S. Food and Drug Administration</i> (FDA) im Januar 2012 zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom oder mit rezidivierendem lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom nach einer Operation oder bei nicht für eine Operation und Strahlentherapie geeigneten Patienten zugelassen wurde, liegen derzeit nur begrenzt Informationen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Behandlungsmustern sowie von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO, engl. <i>Patient-reported Outcomes</i>) von Vismodegib im Vergleich zu anderen Therapien bei fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC, engl. <i>advanced Basal Cell Carcinoma</i>) und Gorlin-Goltz-Syndrom (BCCNS, engl. <i>Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome</i>) aus der täglichen Praxis vor. In der Studie RegiSONIC - einer Erkrankungsbasierten prospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie (Patientenregisterstudie) werden Daten bezüglich derzeitiger und zukünftig relevanter wissenschaftlicher Fragen hinsichtlich Vismodegib und anderer Behandlungen zur Therapie von aBCC und BCCNS erhoben</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten</li> </ul>	<p>Die vorliegende Studie ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC) und/oder Gorlin-Goltz-Syndrom. Hauptziele der Studie waren zu untersuchen, wie das aBCC seitens der Klinikärzte im klinischen Alltag diagnostiziert und behandelt wird, indem die Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendung von Behandlungen in der täglichen klinischen Praxis anhand von drei Patientenpopulationen mit Basalzellkarzinom wie folgt bewertet werden:</p> <p><b>Kohorte 1</b> - umfasst Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bei denen BCCNS bislang nicht diagnostiziert wurde;</li> <li>mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BCC (aBCC), diagnostiziert zum Zeitpunkt der initialen Evaluation oder im Behandlungsverlauf der BCC-Therapie durch den Prüfarzt <math>\leq 90</math> Tage vor Einschluss in die Studie;</li> <li>die bislang nicht mit einem (zugelassenen oder in der Studie befindlichen) Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HPI, engl. <i>Hedgehog Pathway Inhibitor</i>) behandelt wurden.</li> </ul> <p><b>Kohorte 2</b> – umfasst Patienten,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	erhoben wurden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen BCCNS bislang nicht diagnostiziert wurde;</li> <li>• und deren aBCC mit Vismodegib aufgrund der Teilnahme an mindestens einer der folgenden Genentech-Studien behandelt wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>– SHH4476g (ERIVANCE)</li> <li>– SHH4437g</li> <li>– SHH4811g (EAP, engl. <i>Expanded Access Program</i>)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kohorte 3</b> – umfasst Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit vorangegangener BCCNS-Diagnose;</li> <li>• und eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– aBCC, diagnostiziert zum Zeitpunkt der initialen Evaluation oder im Behandlungsverlauf der BCC-Therapie durch den Prüfarzt <math>\leq 90</math> Tage vor Einschluss in die Studie und bislang nicht mit einem (zu untersuchenden oder zugelassenen) HPI behandelt;</li> <li>– aBCC, welches zuvor im Rahmen der Genentech-Studie SHH4476g, SHH4437g, oder SHH4811g (EAP) mit Vismodegib behandelt wurde;</li> <li>– oder multiple, nicht-fortgeschrittene BCCs, diagnostiziert <math>\leq 90</math> Tage vor Einschluss in die Studie und vor Diagnose nicht mit einem (zu untersuchenden oder zugelassenen) HPI behandelt. Ein für die Studie geeigneter Patienten mit multipler BCC wurde definiert mit innerhalb von zwei Jahren vor Aufnahme in die Studie mehr als zehn klinisch oder histologisch nachgewiesenen nicht-fortgeschrittenen BCC und Aufweisen mindestens zwei klinisch sichtbaren BCC <math>\leq 90</math> Tage vor Aufnahme in die Studie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Geplant war der Einschluss von ungefähr 1000 Patienten aus zirka 75 akademischen und öffentlichen Praxen, darunter dermatologische und onkologische Kliniken. Die Studienteilnehmer wurden wie folgt auf die drei beschriebenen Kohorten verteilt: zirka 600 Patienten in Kohorte 1, zirka 100 Patienten in Kohorte 2 und zirka 300 Patienten in Kohorte 3.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>2. BCC entsprechend einer der jeweilig definierten Kohorten</li> <li>3. Alter <math>\geq 18</math> Jahre zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie</li> <li>4. Ohne Teilnahme an einer anderen klinischen Studie <math>\leq 90</math> Tage vor Einschluss in diese Studie, die 1) eine Behandlung von BCC beinhaltete oder 2) die eine Behandlung mit HPI (zugelassen oder Studienpräparat) beinhaltete, mit Ausnahme von zuvor im Rahmen der Genentech-Studien SHH4476g, SHH4437g, oder SHH4811g (EAP) mit Vismodegib behandelten Patienten</li> </ol>
4	Intervention  Details der vorgesehenen	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><b>a: Wirksamkeit</b></p> <p>Bewertungen zum Ansprechen einer Erkrankung, eines Rezidivs und einer Progression der Erkrankung erfolgen nach Ermessen des Prüfarztes. Darunter fallen u. a. Veränderung der Größe oder Anzahl bestehender Läsionen, Auftreten neuer Läsionen, Rezidive primärer Läsionen und Änderungen des Krankheitsausmaßes (z. B. Metastasen).</p> <p>Bei Patienten mit multiplen lokal fortgeschrittenen Läsionen zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung oder Feststellung eines aBCC ist der Prüfarzt aufgefordert, eine einzelne Läsion zur Nachverfolgung in der Studie auszuwählen. Diese Läsion wird als „Zielläsion“ in der Studie bezeichnet. Sollten sich im Verlauf des 5 Jahres-Follow-up des Patienten neue lokal fortgeschrittene BCC-Läsionen entwickeln, so sollen max. zwei neue Läsionen dokumentiert und nachbeobachtet werden. Dementsprechend können bei jedem Patienten bis zu drei lokal fortgeschrittene BCC-Läsionen innerhalb der Studienperiode beobachtet werden. Das Ansprechen, Rezidive und die Progression der Erkrankung werden für jede dieser aktiven Läsionen separat bewertet.</p> <p><b>Ansprechrate (RR)</b></p> <p>Die Ansprechrate (RR) wurde definiert als die Anzahl an</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Erreichen eines kompletten (z. B. negative Histopathologie, komplettes Tumorschrumpfen, ohne klinisch sichtbare Belege eines BCC) oder teilweisen Ansprechens auf die Behandlung. Das Ansprechen wird definiert wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Durch den Prüfarzt festgestelltes komplettes oder teilweises Ansprechen auf die Behandlung(en) innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss oder zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie. Diese Patienten werden als „Responder“ bezeichnet.</li> <li>• Kohorte 2: Durch den Prüfarzt festgestelltes komplettes oder teilweises Ansprechen auf Vismodegib oder andere Behandlung(en), die zum Zeitpunkt des Studieneinschluss in die RegiSONIC oder während der Studie fortgeführt, wiederaufgenommen oder initiiert werden. Diese Patienten werden als „Responder“ bezeichnet.</li> <li>• Kohorte 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit aBCC oder multiplem nicht-fortgeschrittenem BCC, die zuvor nicht mit HPI behandelt wurden; Responder werden wie in Kohorte 1 definiert.</li> <li>– Patienten, die im Rahmen einer der Genentech-Studien SHH4476g, SHH4437g oder SHH4811g (EAP) mit Vismodegib behandelt wurden; Responder werden wie in Kohorte 2 definiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ansprechdauer (DOR)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit vom initial dokumentierten kompletten oder teilweisen Ansprechen bis entweder zur letzten dokumentierten Krankheitsbewertung bevor ein Fortschreiten der Krankheit festgestellt wird oder bis zum Tod. Diese ist lediglich für „Responder“ auswertbar.</li> <li>- Abhängig von der wissenschaftlichen Fragestellung kann sich die DOR auf die Zeit während oder nach der Behandlung beziehen.</li> </ul> </li> <li>• Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Patienten, die nach Beendigung der Genentech Studien SHH4476g, SHH4437g oder SHH4811g (EAP) die Behandlung(en) mit Vismodegib oder einer anderen weiterführten und zum Zeitpunkt der Einschluss in die Studie weiterhin diese Behandlung(en) erhielten, wird die DOR wie in Kohorte 1 definiert.</li> <li>- Bei Patienten, welche die Behandlung(en) mit Vismodegib oder einer anderen vor Studienbeginn abbrechen und diese Behandlung(en) zum Zeitpunkt des Studieneinschluss oder danach erneut einnahmen oder eine neue Behandlung begannen, wird die DOR als Zeit vom erstmals dokumentierten kompletten oder teilweisen Ansprechen nach Aufnahme in die Studie bis zur letzten dokumentierten Krankheitsbewertung vor Progression der Erkrankung oder Tod definiert.</li> <li>- Eine DOR bezogen auf eine Behandlung mit Vismodegib vor Studieneinschluss ist nicht messbar bei Patienten, die zwischen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Vismodegib-Dosis und Einschluss in die Studie eine andere Behandlung als Vismodegib erhalten hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abhängig von der wissenschaftlichen Fragestellung kann sich die DOR auf die Zeit während oder nach der Behandlung beziehen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Patienten mit aBCC oder multiplem nicht fortgeschrittenem BCC, die zuvor nicht mit HPI behandelt wurden, wird die DOR wie in Kohorte 1 definiert.</li> <li>- Bei Patienten, die im Rahmen einer der Genentech-Studien SHH4476g, SHH4437g oder SHH4811g (EAP) mit Vismodegib behandelt wurden, wird die DOR wie in Kohorte 2 definiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Rezidivrate</b></p> <p>Ein Rezidiv wird definiert als erneutes Wachsen einer BCC-Läsion an der Stelle, wo der Prüfarzt zuvor ein komplettes Ansprechen einer lokal fortgeschrittenen Läsion festgestellt hatte (z. B. negative Histopathologie, komplettes Tumorschrumpfen, keine klinisch sichtbare Evidenz eines BCC). Im Fall aller drei Kohorten wird die Rezidivrate als Anteil an Patienten definiert, die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (z. B. 6 Monate, 1 Jahr, 5 Jahre) während der Studie ein Rezidiv erleiden.</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b></p> <p>Das PFS wird definiert als Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur letzten dokumentierten Krankheitsbewertung vor Progression der Erkrankung oder Tod aus jeglichem Grund während der Studie. Patienten, die zum Ende der Studienzeit progressionsfrei sind, werden zum Tag der letzten dokumentierten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bewertung der Krankheitsprogression liegt im Ermessen des Prüfarztes und umfasst z. B. Vergrößerung existierender Läsion(en), eine erhöhte Anzahl neue Läsionen, Fortschreiten der Erkrankung existierender Läsion(en) und/oder eine erhöhte Rate neu entwickelter BCC.</li> </ul> <p><b>Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p>Das OS wird als Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod aus jeglichem Grund definiert. Zum Ende der Studie noch lebende Patienten werden am letzten Studientag zensiert. Um die Zensur so gering wie möglich zu halten, sollen aus nationalen und staatlichen Indizes Sterbedaten von Lost-to-Follow-up-Patienten vor Ende des Studienzeitraumes erhoben und einbezogen werden.</p> <p><b>b: Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle SUE</li> <li>• UE von Interesse – diese umfassen <ul style="list-style-type: none"> <li>– Muskelspasmen (Muskelkrämpfe)</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arthralgie</li> <li>– Alopezie, definiert als Haarverlust überall am Körper</li> <li>– Dysgeusie oder Ageusie (Geschmacksveränderungen oder –störungen)</li> <li>– Gewichtsverlust, unbeabsichtigt</li> <li>– Erschöpfung (Grad 2 oder höher)</li> <li>– Gastrointestinale (GI) Ereignisse (Grad 2 oder höher) Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe, Abdominalschmerz, erhöhte Leberenzyme</li> <li>– Kardiovaskuläre (arterielle/venöse) Ereignisse Schlaganfall, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, Herzinsuffizienz</li> <li>– Amenorrhoe, im Fall einer Frau mit bestehender Schwangerschaft, die bei Einschluss in die Studie trotzdem eine Blutung (Menstruation) berichtete (anwenden der Definition gemäß CTCAE Vers. 4).</li> <li>– Entwicklung eines (von) Plattenepithelkarzinom(en).</li> <li>• Alle UE, die zu Änderung oder Abbruch der Krebsbehandlung führen</li> <li>• Behandlung (pharmazeutisch, verfahrenstechnisch, homöopathisch) protokollspezifizierter UE.</li> </ul> <p><b><u>Explorative Endpunkte</u></b></p> <p>a. Optionale Blutentnahme zur DNA-Extraktion Keine vorab festgelegten Ergebnismessungen. Diese Studienkomponente dient lediglich der Aufstellung einer Hypothese.</p> <p>b. Optionale Substudien <i>Substudie patientenberichteter Outcomes (PRO):</i> Untersuchung des Zusammenhangs zwischen HRQoL und verschiedenen Behandlungsregimen (d. h. mit oder ohne Vismodegib, keine Behandlung) gemessen mittels Skindex-16 und aBBCdex. Charakterisierung von Häufigkeit, Schwere und Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten durch die behandlungsbedingten Symptome, gemessen mittels PRO-CTCAE. Auswertung der Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivität im Verlauf der Zeit, gemessen mittels Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI:SHP). Beschreibung der Gesamtzufriedenheit mit der Behandlung.</p> <p>- <i>Fotographie-Substudie:</i> Keine vorab festgelegten Ergebnismessungen. Diese Studienkomponente dient lediglich der Aufstellung einer Hypothese.</p> <p>- <i>Diagnostisch-bildgebende Substudie:</i> - Keine vorab festgelegten Ergebnismessungen. Diese</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienkomponente dient lediglich der Aufstellung einer Hypothese.</p> <p><b>Explorative Messungen zur Exposition von BCC-Behandlungsweisen</b></p> <p>Systemische und nicht-systemische Behandlungsmodi werden dargestellt und deren Korrelation mit klinischen Ergebnissen analysiert; bei ausreichender Stichprobengröße erfolgen auch Vergleichsanalysen. Behandlungsmodi von Interesse sind z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsdosis und –dauer</li> <li>• Kontinuierliche vs. intermittierende Gabe</li> <li>• Behandlungskombinationen</li> <li>• Sequenzielle Behandlung</li> <li>• Nachbehandlung</li> <li>• Neoadjuvante vs. adjuvante Gabe (z. B. mit Operation oder Bestrahlung)</li> <li>• Behandlungsunterbrechung</li> </ul> <p>Gründe für eine Behandlungsunterbrechung</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Es wurde eine Aufnahme von ca. 1.000 Patienten, aufgeteilt in Kohorte 1 (ca. 600 Patienten), Kohorte 2 (ca. 100 Patienten) und Kohorte 3 (ca. 300 Patienten) innerhalb von 3,25 Jahren geplant.</p> <p>Die geplante Stichprobengröße liefert die geeignete Anzahl an Patienten zur Untersuchung der Behandlungen und zur Beschreibung allgemeiner Trends hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowohl in einer breiten Population als auch in Subgruppen.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<p>Nicht zutreffend</p> <p>Studie ML28296 ist eine nicht-interventionelle Studie</p> <p>In dieser Studie wurden keine spezifischen Vergleichsgruppen ausgewählt. Patienten mit aBCC, die den Kriterien einer der drei Kohorten entsprechen, werden eingeschlossen und Vismodegib-behandelte Patienten werden mit anderweitig behandelten oder unbehandelten Patienten verglichen.</p>
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten,</li> </ul>	<p>Nicht zutreffend</p> <p>Studie ML28296 ist eine nicht-interventionelle Studie</p> <p>Die Endpunkterheber waren nicht verblindet</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	
<b>10</b>	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• 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)</li> </ul>	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
<b>11</b>	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p><u>Generelle Methoden:</u></p> <p>Zur beschreibenden Zusammenfassung der Daten werden kontinuierliche Variablen mittels deskriptiver Statistik ausgewertet (d. h. Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite). Falls zutreffend, werden Gruppenunterschiede der kontinuierlichen Variablen mithilfe von Varianzanalyse (ANOVA)-Modellen (z. B. t-Test, F-Test) oder nicht-parametrischen Tests (Wilcoxon-Rangsummentest oder Kruskal Wallis-Test) analysiert.</p> <p>Kategorische Variablen werden als Verhältnisse und/oder Raten zusammengefasst. Falls zutreffend, werden Gruppenunterschiede der kategorischen Variablen mithilfe des <math>\chi^2</math>-Tests oder mittels logistischer Regression berechnet.</p> <p>Analysen von <i>Time-to-event</i>-Variablen werden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und exploratorische Modell-gestützte Analysen mithilfe von multivariaten Cox-Regressionsmodellen berechnet, adjustiert um potentielle Störgrößen (Kovariaten zu Studienbeginn (Baseline) und post-Baseline).</p> <p>Die Daten aller eingeschlossenen Patienten werden in den Analysen berücksichtigt. Im Fall von Patienten, die während der Studie nicht mehr zu einer Nachbeobachtung erschienen (Lost-to-Follow-up) oder die ihre Einverständniserklärung zurückzogen, werden alle Daten bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung (LOCF [<i>Last observation carried forward</i>]-Methode) oder zum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorläufigen Datenschnitt (Interimsanalyse) in die Analysen einbezogen.</p> <p>Interimsanalysen sind 1 Jahr nach Studienbeginn und danach zweimal pro Jahr - abhängig von der Verfügbarkeit geeigneter Daten - bis zum Studienende oder Schluss der Studie geplant. Die Ergebnisse aus den Analysen werden seitens geeigneter Reviewer kontrolliert, einschließlich des RegiSONIC Steering Komitees und internen Genentech-RegiSONIC Studienteams.</p> <p>In jeder Interimsanalyse werden die Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn zusammengefasst und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Geplante Endpunktanalysen werden vorbehaltlich ausreichender Daten durchgeführt. Falls möglich, werden zusätzlich zu den geplanten Interimsanalysen <i>ad hoc</i>-Analysen durchgeführt.</p> <p><b>Primäre Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen werden separat für jede Kohorte zusammengefasst und können innerhalb jeder Kohorte nach verschiedenen Faktoren, einschließlich Erkrankungsstatus (mBCC vs. laBCC), Behandlung (z. B. Anzahl und Art vorangegangener Behandlungen, Patienten mit neu begonnener Behandlung vs. vorbehandelte Patienten) sowie weiterer demographischer und klinische Faktoren stratifiziert werden, falls für die Interims- oder finale Analyse als relevant erachtet. Multivariate Analysen werden zur Überprüfung von potentiellen Störgrößen (Confounder) durchgeführt.</p> <p>Für einige Analysen, z. B. zum mBCC, werden Patientendaten aus Kohorte 1 und 3 zusammengefasst, falls dies zur Auswertung der wissenschaftlichen Fragestellung sinnvoll ist.</p> <p>Rezidivrate und RR werden für jeden Behandlungsmodus innerhalb einer Kohorte zusammengefasst als Prozentsatz an Patienten, die ein Ansprechen zeigen bzw. einen Rezidiv erleiden. DOR, PFS und OS werden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Explorative modellgestützte Wirksamkeitsanalysen werden mittels multivariater Cox-Regressionsmodelle, adjustiert nach potentielle Störgrößen (Kovariaten zu und nach Studienbeginn), durchgeführt.</p> <p>Bei ausreichend großen Stichproben werden RR, Rezidivrate, DOR, PFS und OS für die verschiedenen Behandlungen verglichen.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen (Endpunkte)</b></p> <p>Im Fall von UE werden die Anteile der Inzidenzen (Prozent Patienten mit mindestens einem Event) und/oder Inzidenzraten (Anzahl Events pro 100 Patientenjahre unter Risiko) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) dargestellt. Die Inzidenz jedes UE von Interesse wird in Kategorien nach Vorliegen eines zu Studienbeginn bestehenden Risikofaktors beschrieben. Im Fall ausreichend großer Stichproben werden vergleichende Analysen mittels exaktem Fisher-Test durchgeführt. Für explorative, modellgestützte Analysen wird eine multiple logistische Regression, adjustierte nach potentiellen Störfaktoren, durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Explorative Analysen</b></p> <p><u>Analyse von Behandlungsmustern</u></p> <p>Die Anzahl und das Verhältnis der Patienten mit unterschiedlichen initialen oder nachfolgenden Behandlungen werden dargestellt, ebenso die zeitlichen Änderungen der Behandlungsmodalitäten und die einhergehenden Gründe für diese Änderungen. Ferner werden diese Behandlungsunterschiede gemäß geographischer, Praxisspezifischer und patientendemographischen Eigenschaften tabellarisch dargestellt.</p> <p><u>DNA-Analysen</u></p> <p>Hinsichtlich der DNA-Extraktion liegen keine <i>a priori</i> definierten Hypothesen vor. Explorative Analysen zur Charakterisierung der Stichprobenpopulation erfolgen mittels deskriptiver Statistik.</p> <p><u>Optionale Substudien</u></p> <p><i>Substudie patientenberichteter Outcomes (PRO):</i></p> <p>Die PRO-Substudie beschreibt Änderungen in der HRQoL und beinhaltet folgende deskriptive Statistik für alle an der Studie teilnehmenden Patienten und Subgruppen: Behandlung (z. B. Behandlung [Vismodegib-behandelt vs. nicht Vismodegib-behandelt], Krankheitsstatus [mBCC vs. laBCC], BCCNS vs. kein BCCNS, Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Ethnie (kaukasisch vs. andere), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und <i>Patient-Generated Subjective Global Assessment</i> (PG-SGA; &lt;2 vs. ≥2). In Abhängigkeit von der ausgewerteten Fragestellung oder zusätzlicher Subgruppen kann die Kategorienbildung diese Variablen nachfolgend verändert sein.</p> <p><i>Substudien Fotografie und bildgebende Diagnostik:</i></p> <p>Die explorativen Analysen zur Charakterisierung der Stichprobenpopulation erfolgen mittels deskriptiver Statistik.</p> <p><b>Umgang mit Studienabbrechern, fehlende und unvollständige Daten oder Ausreißern</b></p> <p>Fehlende oder unvollständige Daten können zum Zweck der Datenanalysen ersetzt werden. Regeln zur Imputation der Daten wurden für zensierte Daten zu Messung der Wirksamkeitsvariablen, wie DOR, OS und PFS, etabliert (siehe auch unter Item 12). Für Patienten, die während der Studie nicht starben, wurden jegliche Anstrengungen unternommen, um Sterbedaten aus lokalen, staatlichen und nationalen Sterbeindizes zu erhalten.</p> <p>Abhängig von der wissenschaftlichen Fragestellung wurden fehlen Daten zur Läsionsgröße mittels LOCF-Methode imputiert. Andere Imputationsmethoden, wie die multiple Imputation, wurden getestet. Multiple Imputationen bieten eine nutzwolle Strategie zum Handling von Datensets mit fehlenden Werte. Anstatt des Ersetzens eines einzelnen Wertes für jeden fehlenden Wert, wird gemäß Rubin's multiplem Imputationsverfahren (1987) jeder fehlende Wert mittels eines Sets aus plausiblen Werten ersetzt. Diese Datensets werden nachfolgend mittels statistischer Standardmethoden für vollständige Daten analysiert,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ferner werden die Ergebnisse aus diesen Analysen kombiniert. Dabei ist es ganz gleich, welche Komplet-Datenanalyse benutzt wird, denn das Verfahren kombinierter Ergebnisse verschiedener imputierter Datensets ist grundlegend gleich. Diese Ergebnisse statistisch gültigerer Schlussfolgerungen sind geeignet, der Unsicherheit aufgrund fehlender Daten Rechnung zu tragen. Die SAS-Verfahren PROC MI und PROC MIANALYZE (Yang C. Yuan) können als Methoden zur multiplen Imputation implementiert werden.</p> <p>Im Rahmen der Sicherheit war die Imputation eines fehlenden oder unvollständigen UE-Startdatums erforderlich, um bestimmen zu können, in welchem Intervall (z. B. 3-monatiges oder 6-monatiges Intervall) das UE für die Darstellung der Zusammenfassung der kumulativen UE-Inzidenzen zu berichten ist. Die Imputation fehlender oder unvollständiger UE-Startdaten erfolgte gemäß folgender Regeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imputation eines unvollständigen oder fehlenden Startdatums: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Falls das Jahr unbekannt ist, wird das Datum nicht ersetzt und als fehlender Wert behandelt.</li> <li>– Falls der Monat unbekannt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Entspricht das Jahr dem der ersten Dosis, so wird das Datum mit Monat und Tag der ersten Dosis verwendet.</li> <li>☞ Anderenfalls wird Januar angegeben.</li> <li>☞ Otherwise, assign January.</li> </ul> </li> <li>– Falls der Tag unbekannt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Falls Monat und Jahr den Daten der ersten Dosis entsprechen, so wird das Datum vom Tag der ersten Dosis angegeben.</li> <li>☞ Anderenfalls wird '01' angegeben.</li> </ul> </li> <li>– Imputation eines unvollständigen oder fehlenden Stoppsdatums: <ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Falls das Jahr unbekannt ist, wird das Datum nicht ersetzt und als fehlender Wert behandelt.</li> <li>☞ Falls der Monat unbekannt ist, so wird Dezember angegeben.</li> <li>☞ Falls der Tag unbekannt ist, so wird der letzte Tag des Monats angegeben.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Abhängig von der wissenschaftlichen Fragestellung können andere geeignete und konservative Imputationsregeln erwägt werden</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
<b>12</b>	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend</li> </ul>	<p>Zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers zu Vismodegib liegen hierzu noch keine Daten aus der laufenden Studie RegiSONIC vor.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>empfohlen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Die Daten werden alle 3 Monate ausgehend vom Zeitpunkt der initialen Untersuchung oder BCC-Diagnose durch den Prüfarzt erhoben, entweder bis zum 5 Jahres-Follow-up, Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, zur Entscheidung des Sponsors, Loss-to-Follow-up oder zum Studienende (30 September 2020). Die Datenerhebung ist unabhängig vom aktuellen Behandlungs- und Krankheitsstatus des Patienten (d. h. unabhängig davon, ob der Patient eine Behandlung erhält oder eine stabile Erkrankung hat).</p> <p><u>Substudie patientenberichteter Outcomes (PRO)</u></p> <p>Die Gesamtdauer der PRO-Substudie wird voraussichtlich zirka sieben Jahre sein, inklusive 1,5 Jahre für die Patientenrekrutierung und der Follow-up pro Patient entweder über fünf Jahre oder bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, Nichterscheinen zur Nachuntersuchung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Lost to follow-up), zu der Entscheidung des Sponsors oder dem Studienende (30. September 2020).
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer (Interimsanalyse 09/2015), Anzahl (%): 88 (100)</p> <p>Da die BCC-Patienten nicht weiter unterteilt wurden, kann hier keine Aufschlüsselung nach Studienbedingungen vorgenommen werden.</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 27 (30,7) männlich: 61 (69,3)</p> <p>Alter in Jahren, MW (StD): 67,4 (15,64)</p> <p>Gewicht (kg): MW (StD): 82,27 (23,58)</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 88 (100,0%)</p> <p>Ethnien, Anzahl (%): nicht-hispanisch/Latino: 83 (94,3) hispanisch/Latino: 5 (5,7)</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%) 0: 28 (44,4) 1: 15 (23,8) 2: 3 (4,8) 3: 3 (4,8) 4: 12 (3,2) Nicht bekannt: 12 (19,0%)</p> <p>Anzahl der metastatischen Organstellen, Anzahl (%): nicht zutreffend</p> <p>Behandlungsdauer in Monaten, MW (StD): 5,11 (4,79)</p> <p>Zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers zu Vismodegib liegen noch keine Daten zum Follow-up aus der laufenden Studie RegiSONIC vor. Es erfolgte daher kein Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben.</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-62.</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		



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

Die derzeit verfügbare Interimsanalyse der nicht-interventionellen Studie ML28296 (RegiSONIC) erlaubt keine sinnvolle Darstellung des Patientenflusses mittels eines Flow-Charts.

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie Viscusi &amp; Hanke 2015 – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> <li>Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend)</li> </ul>	<u>Rationale/Hintergrund</u> Basalzellkarzinome sind häufige Krebserkrankungen und verantwortlich für 80% der Nicht-Melanom Krebserkrankungen der Haut. Obwohl relativ selten tödlich können Basalzellkarzinome wachsen und in umliegende Gewebe eindringen. Bestehende Behandlungsoptionen sind begrenzt. Bei Patienten mit laBCC können eine Operation oder Strahlentherapie zu Funktionseinschränkungen und nicht akzeptabler Morbidität führen.  <u>Studie</u> Fallserie um den Einsatz von Vismodegib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC) in der Routineversorgung zu untersuchen. Fokus der Studie ist die Untersuchung der Tolerabilität, Wirksamkeit und Outcomes nach Beendigung der Behandlung.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> <li>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	Die Studie wurde monozentrisch in den USA durchgeführt (Laser and Skin Surgery Center of Indiana).  Einschluß von Patienten mit laBCC, die im Zeitraum vom 6. März 2012 bis 15. März 2015 im Studienzentrum Vismodegib erhielten.  Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit klinisch und histologisch bestätigtem laBCC, für die eine Operation als ungeeignet eingestuft wurde. Alle berücksichtigten Patienten hatten zuvor bereits Strahlentherapie erhalten oder wurden für eine Strahlentherapie als nicht indiziert eingestuft. Patienten mit <i>basal cell nevus syndrome</i> (BCNS) oder metastasiertem BCC wurden nicht in die Studie eingeschlossen.
4	Intervention  Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>Verabreichungsmethode: wie</li> </ul>	Vismodegib, 150 mg OD  Intention für eine Behandlung von mindestens 12 Wochen Dauer  Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten ab dem Behandlungsbeginn beobachtet. Das Therapieergebnis wurde zum Zeitpunkt des Behandlungsendes oder zur ersten verfügbaren Nachbeobachtungsvisite (Follow-up-Visit) nach Behandlungsende dokumentiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>wurde der Inhalt gegeben?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositions menge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p>Beendigung der Behandlung mit Vismodegib bei Erreichen einer maximalen Tumorantwort, bei nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen, nach Maßgabe des Prüfarztes oder auf Verlangen des Patienten.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Fallserie zur Untersuchung von Vismodegib bei Behandlung von laBCC</p> <p>Fokus auf die Untersuchung der Tolerabilität, Wirksamkeit und Outcomes nach Beendigung der Behandlung</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p>Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Clinical Response</i>, CCR) war definiert als fehlende Evidenz eines Tumors. Partielles Ansprechen (<i>Partial Clinical Response</i>, PCR) war definiert als jede Verkleinerung der Tumorgröße oder Tumormasse, berechnet als prozentuale Veränderung der größten Tumorausdehnung. Eine stabile Erkrankung ist definiert als das Fehlen einer Änderung der Tumorgröße oder sonstiger Kriterien, wie Ulzeration und <i>exophytic mass</i>. Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>) war definiert als jeder Anstieg der Tumormasse oder Tumorausdehnung während Behandlung mit Vismodegib.</p> <p>Für Patienten mit CCR wurde das Kriterium clinical disease free survival (DFS) bestimmt als Zeit zwischen Behandlungsende mit Vismodegib bis zum letzten verfügbaren Follow-up Visit, Tod oder Wiederauftreten der Erkrankung.</p>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>Fallserie in einem definierten Zeitraum</p> <p>Angaben zu einer prospektiven Fallzahlplanung sind nicht verfügbar. Einschluß von Patienten mit laBCC die Vismodegib 150 mg OD in dem definierten Zeitraum erhielten.</p> <p>Einschluß von 24 Patienten im definierten Zeitraum die Einschlußkriterien erfüllten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	Keine eindeutigen Angaben zur Zuweisungsmethode verfügbar
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>Fallserie</p> <p>Die Studie war offen geführt, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der</li> </ul>	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit</p> <p>Patient</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p>In dieser Studie wurde keine formelle Hypothese getestet.</p> <p>Stetige Daten wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Diskrete Daten wurden mittels absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vismodegib erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Sicherheit wurde durch Zusammenfassungen der unerwünschten Ereignisse dargestellt.</p> <p><u>Software:</u></p> <p>Alle Zusatzanalysen wurden analog zu den regulären Reportanalysen mit der Analysesoftware SAS durchgeführt.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• 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</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die</li> </ul>	<p>Es wurden insgesamt 24 Patienten mit 31 Läsionen eingeschlossen, die allesamt die Studienmedikation Vismodegib erhielten und die Einschlußkriterien erfüllten.</p> <p>Alle Patienten erhielten 150 mg Vismodegib OD</p> <p>2 Patienten beendeten nicht den erforderlichen 3-Monats Follow-up-Zeitraum und wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>jede Intervention erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (<i>lost to follow-up</i>), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Fallserie unter Einschluß von Patienten mit laBCC, die im Zeitraum vom 6. März 2012 bis 15. März 2015 im Studienzentrum Vismodegib erhielten.</p> <p>Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten je Patient nach Beendigung der Behandlung mit Vismodegib.</p>
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>• Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer: laBCC-Patienten, Anzahl (%): 24 (100)</p> <p>Geschlecht, Anzahl (%): weiblich: 9 (37,5) männlich: 15 (62,5)</p> <p>Rasse, Anzahl (%): Kaukasier: 24 (100,0);</p> <p>Alter in Jahren, MW (Spanne): 72 38-93)</p> <p>ECOG-Performance-Status, Anzahl (%): Nicht verfügbar</p> <p>Mittlere Tumorgröße zu Studienbeginn (längster Durchmesser), in cm (Spanne): 4,5 (1-9 cm)</p> <p>Mittlere Behandlungsdauer in Wochen (Spanne): 12 (4-33)</p> <p>In der Studie gibt es bisher keine Teilnehmer, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>)</p> <p>Da die Population zu Studienbeginn mit der interessierenden Population (Zielpopulation, <i>population of interest</i>) übereinstimmt, kann kein Vergleich vorgenommen werden.</p> <p>Siehe auch Informationen in Tabelle 4-63.</p>
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p>		

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

Wegen unzureichender Information zum Patientenfluß in der nicht-interventionellen Studie Viscusi & Hanke (2015) ist eine Darstellung als Flow-Chart nicht möglich.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*



Tabelle 4-182 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4476g (ERIVANCE)

**Studie: SHH4476g (ERIVANCE)**

**Titel: 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**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Final-konfirmatorischer Studienbericht</b> 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 (Report Date: 6 September 2011) (24)	A
<b>Zwischenbericht zur Studie (CSR 30 Monate)</b> Interim Clinical Study Report – SHH4476g: 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 (Report Date: 24 April 2014; REPORT NO. 1057487) (15)	B
<b>Finaler Studienbericht</b> Final Clinical Study Report – SH4476g: 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 (Report Date: December 2014; REPORT NO. 1060896 (15)	C
<b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b> Statistical Analysis Plan, Amendment 1, 17 November 2008 Statistical Analysis Plan, 28 July 2008 siehe CSR final-konfirmatorisch, Appendix 12.1.9, S. 1315ff (24)	D
<b>Studienprotokoll</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Protocol ERIVANCE: Synopsis Research Report 1060896 (PROTOCOL SHH4476g); Report Number 1060896 (135)	E

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt. (A-E)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

2.

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

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

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

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Gesamtüberleben (OS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Konsekutiver Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Objektive Ansprechrates (ORR)“ - IRF- bzw. Prüfarzt bewertet (primärer Endpunkt)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“ - IRF- bzw. Prüfarzt bewertet****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – IRF bzw Prüfarzt bewertet****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)“ - Beurteilung anhand des SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

---

Geringe Rücklaufquoten der Fragebögen

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---



**Endpunkt:** „Unerwünschte Ereignisse“; „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“; „Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE-Grad (3, 4 und 5“; „Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ )“

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“; „Unerwünschte Ereignisse von Interesse“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A-E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Konsequenter Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-183 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MO25616 (STEVIE)

**Studie: MO25616 (STEVIE)**

**Titel: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (MO25616, STEVIE)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Zwischenbericht zur Studie (CSR)</b> Interim Clinical Study Report – MO25616 – 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. RESEARCH Report No. 1059524, June 2014 (16)	A
<b>Studienprotokoll</b> <b>CLINICAL STUDY PROTOCOL, Version 4.0</b> 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 (101)	B
<b>DSMB-Update-Reports</b> DSMB-Update-Report 150 Patients Clinical cut-off: 17 May 2012, Date: 08 Jul 2013 (100) DSMB-Update-Report 300 Patients Clinical cut-off: 19 October 2012, Date: 10 January 2013 (25) DSMB-Update-Report 300 Patients post-hoc Clinical cut-off: 19 October 2012, Date: 08 Jul 2013 (136)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt. (A, B)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

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

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

---

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

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Gesamtüberleben (OS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Konsekutiver Einschluß der Studienteilnehmer lag vor

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Objektive Ansprechrate (ORR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie

---

**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.



**Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ - Beurteilung anhand des Skindex-16****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

Geringe Rücklaufquote der Fragebögen

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt:** „Unerwünschter Ereignisse“; „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“; „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5“; „Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ )“

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“; „Unerwünschte Ereignisse von Interesse“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4811g (US-EAP)

**Studie: SHH4811g (US-EAP)**

**Titel: A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (SHH4811g, US-EAP)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Final-konfirmatorischer Studienbericht (CSR SHH4811g [US-EAP])</b> Clinical Study Report: A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Report Date: 12 February 2013, Report Number: SHH4811g) (26)	A
<b>Studienprotokoll</b> Protocol Amendment Summary A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Date Final: 21 May 2010; Date Amended: 1 July 2010, 5 August 2010) (Quelle verlinken) (137)	B
<b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b> A Single-Arm, Open-Label, Expanded Access Study of Vismodegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (Date Final: 11 Jun 2012) (138)	C

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_  
 Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt. (A-C)  
 \_\_\_\_\_

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. (A-C)

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. (A-C)

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Patienten waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. (A-C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Behandler waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. (A-C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Objektive Ansprechrate (ORR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

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. (A-C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---



**Endpunkt:** „Unerwünschter Ereignisse“; „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“; „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5“, „Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ )“

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A-C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“; „Unerwünschte Ereignisse von Interesse“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A-C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH3925g (Phase I)

**Studie: SHH3925g (Phase I)**

**Titel: GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (SHH3925g, Phase I)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Final-konfirmatorischer Studienbericht (CSR SHH3925g)</b> 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 (Report Date: 12 November 2010, STUDY DATES: Initiation: 23 January 2007, Completion: 3 November 2009 (27)	A
<b>Addendum zum Studienbericht</b> CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM Report Date: 17 May 2011 (28)	B
<b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b> siehe CSR final-konfirmatorisch, Section 9.7. Planned Statistical Methods, 9.7.1 Statistical and Analytical Plans, S. 50ff (27)	C

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt. (A, C)

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja     unklar     nein

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

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

2.

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

ja     unklar     nein

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

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

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

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

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Objektive Ansprechrate (ORR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---



**Endpunkt:** „Unerwünschte Ereignisse“; „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“; „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5“; „Häufige unerwünschte Ereignisse“

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde (A, C).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse von Interesse“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde. (A, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHH4437g (Extension SHH3925g und SHH4610g)

**Studie: SHH4437g (Extension SHH3925g/SHH4610g)**

**Titel: GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Finaler klinischer Studienbericht (CSR SHH4437g)</b> Clinical Final Clinical Study Report – SHH4437g - An Open-Label, Multicenter Extension Study of GDC-0449 (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients Treated With GDC-0449 in a Previous Genentech-Sponsored Phase I or Phase II Cancer Study (94)	A

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_  
 Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt. (A)

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_  
 Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

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

---

---

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

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** „Unerwünschte Ereignisse“; „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“; „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“; „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3, 4 und 5“; „Anzahl Todesfälle“

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhob, war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde (A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML29670 (NIELS)

**Studie: ML29670 (NIELS)**

**Titel: Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Finaler Beobachtungsplan</b> <b>NIS Protocol Number: ML29670, Version Number: 1.4</b> Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS) (VERSION NUMBER: 1.4, Date of last Version: 15-May-2015, Date Final: 22-May-2015) (142)	A
<b>Finaler Beobachtungsplan inkl. Amendment</b> <b>NIS Protocol Version Number: 2.0</b> Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS) (VERSION NUMBER: 2.0 (incl. Amendment No. 1.0), Date of last Version: 22-May-2015, Date Final: 30 October 2015) (103)	B
<b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b> Non-Interventional Study to investigate the Effectiveness, Safety and Utilization of Vismodegib on Locally advanced BaSal Cell Carcinoma under real world conditions (NIELS) (Version No.: Final, Date: 15 Oct 2015) (143)	C

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A-C)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

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

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---



**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie ohne Randomisierung

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Gesamtüberleben (OS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Ansprechrates“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ML28296 (RegiSONIC)

**Studie: ML28296 (RegiSONIC)**

**Titel: A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (ML28296, RegiSONIC)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienprotokoll</b> Clinical Study Protocol Number: ML28296 (RegiSONIC) A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (Version Number: 3; Date Final Version 1: 19 March 2012; Version 2: 11 December 2012 (104))	A
<b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b> <b>STATISTICAL ANALYSIS PLAN, Version 2.0 (Amendment 1)</b> A Prospective Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients (Date Final: September 19, 2012; Date Amended: January 25, 2013) (140)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) in der täglichen Routinepraxis handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A, B)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

---

In der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom gemäß der Entscheidung des Arztes in der täglichen Routinepraxis nach Vorliegen bestimmter definierter Kriterien in drei unterschiedliche Kohorten eingeschlossen. Die zeitliche Verfolgung erfolgte nicht parallel. (A, B)

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Zuteilung der Patienten in die zuvor definierten Kohorten dieser multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie erfolgte gemäß der ärztlichen Entscheidung in der täglichen Routinepraxis. Aufgrund des Studiendesigns einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie sind die Gruppen nicht vergleichbar. (A, B)

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie handelt, fand keine Verblindung statt. (A, B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie handelt, fand keine Verblindung statt. (A, B)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Gesamtüberleben (OS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) in der täglichen Routinepraxis handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Ansprechrate“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) in der täglichen Routinepraxis handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) in der täglichen Routinepraxis handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**Endpunkt: „Progressionsfreies Überleben (PFS)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) in der täglichen Routinepraxis handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A, B)

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Viscusi & Hanke>

**Studie: Viscusi & Hanke**

**Titel: Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Publikation zur Studie</b> Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature J Drugs Dermatol. 2015;14(9):956-962 (33)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Da es sich um eine monozentrische prospektive nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine randomisierte Zuteilung der Patienten statt. (A)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die zeitliche Verfolgung erfolgte nicht parallel. (A)

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie (NIS), in der die Patienten gemäß der Entscheidung des Arztes in der täglichen Routinepraxis eingeschlossen wurden. Die zeitliche Verfolgung erfolgte daher nicht parallel. (A)

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine NIS handelt, fand keine Verblindung statt. (A)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine NIS handelt, fand keine Verblindung statt. (A)

---

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

---

Die Daten aus der verfügbaren Publikation erlauben hierzu keine Aussage.

---

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

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: „Ansprechrate“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Daten aus der verfügbaren Publikation erlauben hierzu keine Aussage.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Die Daten aus der verfügbaren Publikation erlauben hierzu keine Aussage.

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---

---



**Endpunkt: „Dauer des Ansprechens (DOR)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine multizentrische prospektive Nicht-interventionelle Studie (NIS) handelt, fand keine Verblindung statt. (B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Die Daten aus der verfügbaren Publikation erlauben hierzu keine Aussage.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Die Daten aus der verfügbaren Publikation erlauben hierzu keine Aussage.

---

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ohne Bewertung, da keine randomisierte Studie.

---