

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-08-15-D-069 Vismodegib

Stand: Mai 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom [abgekürzt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

⇒ siehe II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Radiotherapie
Kryotherapie
Photodynamische Therapie (PDT) mit Aminolevulinsäure-Estern
Kürettage, alleine oder in Kombination mit Elektrodesikkation
Elektrodesikkation
Lasertherapie
Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

⇒ siehe *systematische Literaturrecherche*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

nicht angezeigt

- [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

Verwendete Abkürzungen:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vismodegib L01XX43 Erivedge®	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (s. Abschnitt 5.1).
5-Fluorouracil (5-FU) topisch L01BC02 Efudix® 5% Crème	„[...] statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efudix sich bei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.“
Imiquimod D06BB10 Aldara®	„Imiquimod ist bestimmt für die topische Behandlung von [...] Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen. Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.“
Methyl (5-amino-4-oxopentanoat)hydrochlorid L01XD03 Metvix®	„[...] Nur zur Behandlung von <i>oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen</i> , für deren Behandlung andere verfügbare Therapien aufgrund der möglichen Morbidität im Zusammenhang mit der Behandlung und der geringen kosmetischen Ergebnisse nicht geeignet scheinen, wie etwa Läsionen im mittleren Gesichtsbereich oder an den Ohren, Läsionen auf schwer sonnengeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen.[...]“

Quellen: Lauer-Taxe, Fachinformationen, AMIS-Datenbank

Indikation für die Recherche: **Basalzellkarzinom**

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007 bis 2012 eingeschränkt und die Recherche am 18.04.2012 abgeschlossen.. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 133 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 15 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Glossar:

BCC	Basalzellkarzinom
nBCC	Noduläres Basalzellkarzinom
rBCC	Rekurrierendes Basalzellkarzinom
sBCC	Superfizielles Basalzellkarzinom
CT	Kryotherapie
PDT	Photodynamische Therapie
ALA-PDT	Aminolevulinic acid photodynamic therapy
MAL-PDT	Methyl aminolevulinate photodynamic therapy
RT	Radiotherapy (Bestrahlung)
SE	Surgical Excision (chirurgische Exzision)
5-FU	5-fluorouracil Creme

Cochrane Reviews

<p>Bath-Hextall et al. 2008: Interventions for basal cell carcinoma of the skin.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2006.</p> <p>Population: Erwachsene mit einem oder mehreren histologisch bestätigten primären Basalzellkarzinom(en). (Anm: in den Studien wurden nur superfizielle und noduläre Karzinome untersucht!)</p> <p>Therapieoptionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Operation 2. Radiotherapie 3. Kryotherapie 4. Photodynamische Therapie (PDT) 5. Intraläsionales Interferon (IFN-Therapie) 6. BEC-5 Creme 7. Flourouracil 8. Imiquimod <p>Endpunkte: <u>primär:</u> klinisch nachgewiesenes Wiederauftreten nach 3-5 Jahren <u>sekundär:</u> histologisch nachgewiesenes Therapieversagen nach 6 Monaten; unerwünschte Ereignisse (ästhetisch, Schmerzen)</p> <p>Haupt-Ergebnisse: Es wurden 27 RCTs identifiziert, davon 18 als Volltext und 9 als Abstract. Es wurde nur 1 RCT identifiziert zum Vergleich Operation versus Strahlentherapie mit Daten zum primären Endpunkt (erhoben nach 4 Jahren). Es zeigten sich signifikant mehr persistierende und wiederkehrende Tumore im Studienarm mit der Strahlentherapie (RR 0,09; 95%KI 0,01-0,69). Eine weitere Studie zum Vergleich der Mohs Mikrochirurgie versus Operation bei hochrisiko-Karzinomen im Gesicht fand keinen signifikanten Unterschied einer Rekurrenz nach 30 Monaten (RR 0,64; 95%KI 0,16-2,64). Im Vergleich MAL-PDT versus Kryotherapie ergab sich in einer Studie ebenfalls kein Unterschied in Bezug auf die Rekurrenz des Karzinoms innerhalb eines Jahres (RR 0,50; 95%KI 0,22-1,12).</p> <p>Methodische Mängel: In 17 Studien war die Art der Randomisierung nicht dargestellt oder blieb unklar. Eine Verblindung wurde versucht/durchgeführt, wo es die Methode zuließ. Eine ITT-Analyse erfolgte nur in 19 der 27 Studien, davon 9 Studien zu Imiquimod. Es bestanden große Unterschiede hinsichtlich der Follow-up-Zeit (<6 Monate, 12 Monate, 30 Monate, 2 Jahre, 4 Jahre)</p> <p>Anmerkungen/Schlussfolgerungen der Autoren: die methodische Qualität der Studien war generell eher schlecht. Die meisten Studien beschränkten die Evaluation auf Läsionen an risikoarmen Stellen. Operation und Bestrahlung scheinen die effektivste Behandlungsmethode zu sein, wobei die Operation das geringste Therapieversagen gezeigt hat. Obwohl aus ästhetischen Gründen zu bevorzugen, braucht es für die Evaluation der PDT noch weitere Follow-up-Studien. Für den Vergleich anderer Methoden (inkl. Imiquimod) versus Operation fehlen Studienergebnisse.</p>
---	--

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

<p>Gil Luciano et al. 2009: Photodynamic therapy effectiveness and safety in nonmelanoma skin cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematischer Review (Spanisch) basierend auf 39 Literaturstellen (5 Reviews und 34 Primärstudien – teilweise Fallserien); kein Peer-Review • Eingeschlossen wurden Studien zu: Efficacy, Effectiveness und Sicherheit der PDT bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom <p>Ergebnisse der 5 klinischen Studien (alle Studien waren zumindest teilweise von der Pharmaindustrie unterstützt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In 2 Studien zeigte sich eine Überlegenheit der PDT gegenüber der Kryochirurgie (nur teilweise stat. sign.) bei der Behandlung des SBCC.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Behandlung des nBCC war in einer Studie die operative Exzision der MAL-PDT überlegen in Bezug auf die klinische Remission nach 3 Monaten (95% vs. 91%) und vollständige Tumorfreiheit nach 5 Jahren (96% vs. 76%; $p < 0,01$). Ein Wiederauftreten des Karzinoms nach 5 Jahren wurde bei 14% der PDT-Patienten und bei 4% der operierten Patienten festgestellt ($p < 0,009$). Hinsichtlich der kosmetischen Ergebnisse nach 5 Jahren war die MAL-PDT der Exzision statistisch signifikant überlegen (87% vs. 54%, $p < 0,007$). • In den verbliebenen Studien erfolgte ein Vergleich der topischen MAL-PDT versus Placebo mit statistisch signifikanter Überlegenheit der MAL-PDT bei der Behandlung des nBCC hinsichtlich der histologisch nachgewiesenen Tumorfreiheit nach 6 Monaten ($p < 0,001$). • Die Autoren berichten weiter über eine dreiarmlige Studie mit 286 therapieresistenten Patienten die entweder einer topischen MAL-PDT, einer Laserablation oder einer Kombination beider Therapieformen unterzogen wurden. Eine Evaluation der Tumorfreiheit nach 12 Monaten war für 194 Patienten möglich und betrug 99% für die Kombinationstherapie, 94,9% für die topische PDT und 91,8% für die Laserablation ($p < 0,001$). Die kosmetischen Ergebnisse fielen bei der Kombinationstherapie am besten aus. • Die restlichen Studien dieses Reviews waren keine vergleichenden Studien.
<p>Love et al. 2009: Topical Imiquimod or Fluorouracil Therapy for Basal and Squamous Cell Carcinoma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematischer Review basierend auf 30 Literaturstellen (6 doppelblinde RCTs, 19 open-label-Studien, 2 Reviews und 3 Fallserien) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence supports the use of topical imiquimod as monotherapy for superficial BCC and topical fluorouracil as monotherapy for superficial BCC and SCC in situ. • Based on the available evidence, the strength of any recommendations for the use of these 2 agents in the primary treatment of these tumors is weak. We recommend that their use be limited to patients with small tumors in low-risk locations who will not or cannot undergo treatment with better-established therapies for which longterm clearance rates have been determined. • Long-term clinical follow-up is essential for patients treated with topical imiquimod or fluorouracil. Limitations of therapy include high rates of adverse effects, lower clearance rates than other treatment modalities, dependence on patient adherence to treatment, and higher costs than other therapies.
<p>Mosterd et al. 2009: Histology-based Treatment of Basal Cell Carcinoma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Literaturreview auf der Basis von 18 RCTs , davon 2 zum aggressiven BCC <p>Ergebnisse zum aggressiven BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • This subgroup included BCCs with infiltrating or micronodular growth patterns and basosquamous carcinoma. • The difference in efficacy between MMS and SE was not statistically significant. However, due to larger defects following frequent incomplete excisions in aggressive BCC, the authors concluded that MMS is the preferred treatment for facial aggressive BCC. • When comparing SE to RT, SE was significantly more effective than RT . <p>Diskussion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besides tumour characteristics, patient characteristics are of importance when choosing a treatment for an individual. • In a few cases where surgery is impossible or undesirable, it may be advantageous to treat a patient with a different, possibly less effective, treatment. <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Based on the available RCTs, we conclude that SE is the gold standard for treatment of BCC. MMS is preferable for facial rBCC or BCC with an aggressive histological subtype according to one RCT. • Radiotherapy is a noninvasive and effective alternative treatment for nodular and

<p>Rajpara 2009: Basal cell carcinoma.</p>	<p>aggressive BCC. Selected low-risk sBCCs may be treated with non-invasive treatments, such as PDT or imiquimod.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematischer Review auf der Grundlage von 16 systematischen Reviews, RCTs oder Beobachtungsstudien. <p>Ergebnisse:</p> <p>Excisional surgery is considered likely to be effective in treating BCC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Similar treatment-response rates at 1 year after treatment have been reported for excisional surgery compared with curettage plus cryotherapy and photodynamic therapy. • Excisional surgery is associated with fewer adverse effects compared with photodynamic therapy and curettage plus cryotherapy, and seems to be associated with improved cosmetic results compared with curettage plus cryotherapy 1 year after treatment. • We can't compare the effectiveness of surgical excision with Mohs' micrographic surgery in treating recurrent BCC, but excisional surgery seems to be associated with more adverse effects compared with Mohs' micrographic surgery. • Excisional surgery, cryotherapy alone, photodynamic therapy, and curettage and cautery/electrodesiccation are thought to be beneficial in preventing long-term recurrence of BCC. <p>Cryotherapy, with or without curettage, photodynamic therapy, and curettage and cautery/electrodesiccation may be effective treatments for BCC in the short term (up to 1 year after treatment).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryotherapy alone seems as effective as photodynamic therapy for superficial and nodular BCCs, but photodynamic therapy may produce better cosmetic results compared with cryotherapy alone. • We don't know how cryotherapy with curettage compares with photodynamic therapy or cryotherapy alone. • Twofold treatments with photodynamic therapy performed 1 week apart with delta-aminolaevulinic acid (ALAPDT) may be more effective than single treatments in the short term. • There seems to be no difference in effectiveness between ALA-PDT using a broadband halogen light source and ALA-PDT using a laser light source. <p>Imiquimod 5% cream may be beneficial for the treatment of superficial and nodular BCCs compared with placebo in the short term (within 6 months after starting treatment).</p> <ul style="list-style-type: none"> • It seems that more-frequent application of imiquimod 5% improves response rates compared with lower-frequency regimens, but is also associated with increased frequency of adverse effects. <p>Unsicherheiten aufgrund mangelnder Evidenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • whether fluorouracil is effective in the short-term treatment of BCC. • whether imiquimod 5% and fluorouracil are effective in preventing BCC recurrence in the longer term (at or beyond 2 years' treatment).
---	--

Dutch Association of Comprehensive Cancer Network (ACCC) 2009:
Basaalcelcarcinoom

Nicht-medikamentöse Verfahren:

Radiotherapie:

Hinweis: Wegen der Gewebeeinsparung, ist die Radiotherapie vor allem geeignet für Lokalisationen im Gesicht und Ohr.

Evidenzbasis: Hinsichtlich der Rezidivrate besteht die radiotherapeutische Literatur aus vielen retrospektiven und sehr heterogenen Studien (sowohl hinsichtlich der Histologie als auch hinsichtlich der Dosierung, Strahlenqualität etc.)

Rezidivierendes BCC:

Radiotherapie bei der Behandlung von rezidiven Tumoren nach einer Behandlung mit anderen Modalitäten ist gleichermaßen effektiv (basierend auf allein retrospektiven Studien in denen die Ergebnisse von BCC und PCC zusammengefasst wiedergegeben werden: 5-Jahres Rezidivrate: 9.5-16%.)

Fazit:

- Radiotherapie ist eine effektive Behandlung für einen primären BCC hinsichtlich der Radikalität (Rezidivrate: 4-7.5% in 2 bis 4 Jahren; *LoE: B*).
- Radiotherapie ist für ein rezidivierendes BCC eine weniger effektive Behandlung gegenüber einer Behandlung des primären BCC (Rezidivrate: 9,5-16% in 5 Jahren), jedoch vergleichbar mit der konventionellen Exzision (*LoE: C*).

Kryochirurgie:

Hinweis: Kryochirurgie ist geeignet für (kleine) solide und oberflächliche BCCs. Sie ist kontraindiziert bei BCC mit aggressivem histopathologischem Wachstum. In der Literatur finden sich keine Aussagen hinsichtlich eines rezidivierenden BCCs, aber die Rezidivraten sollen nach Erwartung höher liegen.

Rezidiv-BCC: Keine Studien vorhanden.

Fazit:

- Die Kryochirurgie ist hinsichtlich einer chirurgischen Beseitigung eine weniger effektive Behandlung für einen primären BCC (Rezidivrate: 13% nach einem Jahre und 39% nach 2 Jahren; *LoE: B*).

Fotodynamische Therapie:

Hinweis: PDT ist eine gute Behandlung für oberflächliche BCCs und kommt hinsichtlich der Rezidivraten, an die von einer chirurgischen Exzision heran. Für nodulär wachsende BCCs, ist die PDT eine weniger effektive Behandlung.

Fazit:

- Die Effektivität von MAL-PDT ist schwächer als die Effektivität der Chirurgie bei der Behandlung von BCC mit einem nodulärem Wachstum (*LoE: B*).
- PDT ist kosmetisch der chirurgischen Exzision überlegen (beurteilt durch Patienten und auch den behandelnden Arzt; *LoE: B*).

Kürettage und Koagulation:

Hinweis: Kürettage und Koagulation sind ausschließlich geeignet für niedrig-Risiko BCCs: primäre kleine (≤ 0.5 cm) BCCs, bei BCCs mit keinem Verdacht auf einen aggressiven Typ, und bei BCCs in niedrig-Risiko Lokalisationen (außerhalb der H-Zone).

Fazit:

- Die Rezidivrate nach einer Kürettage und Koagulation ist sowohl bei einer primären Behandlung als auch bei einer Behandlung von rezidivierenden BCCs höher, als bei anderen Therapiemodalitäten (*LoE: C*).

Medikamentöse Therapien:

Imiquimod: Imiquimod is een mogelijke behandeling voor Patienten mit kleinen oberflächlichen BCCs im Bereich der Gliedmaßen, dem Rumpf und dem Nacken.

Fazit:

- Imiquimod zeigt einen Effekt bei der Behandlung von oberflächlichen BCCs (LoE: B).

5-Fluorouracil: In Anbetracht der niedrigen Effektivität, ist 5-FU für die Behandlung von einem soliden BCC ungeeignet. Die Durchführung weiterer Studien zur Effektivität von 5-FU für die Behandlung von oberflächlichen BCC, wird empfohlen.

Fazit:

- 5-FU ist für die Behandlung von einem soliden BCC wenig effektiv (LoE: C).

Tabel 2.2. Recidief BCC: Aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van histologie, omvang e lokalisatie van de tumor, gemeten aan minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat.

Type BCC/histologie/grootte/lokalisatie	excisie	Mohs' chirurgie	radio-therapie	cryo-chirurgie	curettage & coagulatie	PDT
<i>Superficieel:</i>						
gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	0	+	+	-	-
gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+	+	-	-	-
ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++	++	-	-	-
<i>Compact:</i>						
gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	0	++	+	-	-
gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+	++	-	-	-
ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++	++	-	-	-
<i>Sprieterig/micronodulair:</i>						
gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	+	++	-	-	-
gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	++	++	-	-	-
ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	+++	++	-	-	-
ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++	++	-	-	-

+++ In het algemeen de voorkeursbehandeling;

++ In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar een goed alternatief

+ Matig alternatief;

- Niet aanbevolen wegens onderbehandeling;

0 Niet aanbevolen wegens overbehandeling;

* Imiquimod en 5-fluorouracil hebben geen plaats bij de behandeling van recidief BCC's

Braathen et al. 2007:
Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus.

Evidenzbasis:

- In difficult-to-treat populations investigated by Horn et al [56] and Vinciullo et al. [57] 36-month recurrence rates of 31% and 15% have been reported. Although recurrence in difficult-to-treat **sBCC** is higher than in primary **sBCC**, MAL-PDT does show good efficacy and is a viable alternative when surgery would be inappropriate or the patient or physician wishes to maintain normal skin appearance.
- Electrodesiccation and curettage has been used for the treatment of BCC lesions, especially in past years. Available clinical data for the efficacy of this technique are somewhat controversial [66,67] and a systematic review by Thissen, Neumann, and Schouten [68] based on available studies found higher cumulative recurrence rates after 5 years with electrodesiccation and curettage (5.7%-18.8%) than surgery

	<p>(3.2%-8.0%). Surgery has traditionally been considered to be the “gold standard” treatment for BCC. However, patients may not be appropriate for surgery in certain situations (eg, large lesions, unsuitability for invasive therapy, poor ability for wound care, high risk of disfigurement, poor vasculature, concomitant use of anticoagulants, immunosuppression, diabetes, or inadequate prior response to standard therapies).</p> <ul style="list-style-type: none"> • High cure rates with superior cosmetic outcome makes PDT particularly well suited for the treatment of large, extensive, and multiple lesions. Interestingly, Horn et al. [56] and Vinciullo et al. [57] found that cosmetic outcome improved over time in “difficult-to-treat” populations (complex cases, with recurrent or large lesions, or H-zone lesions), who might be expected to have poor cosmetic outcomes. In “difficult-to-treat” patients with either nBCC or sBCC (or both) treated with MAL-PDT, 76% of patients had “excellent” or “good” cosmetic outcomes, rising to 94% after 24 months [56]. • MAL-PDT has been compared with the “gold standard” approach of surgery for nBCC. 76 MAL-PDT provided a 3-month response rate that was not inferior to that achieved with surgery (91% compared with 98% for surgery), and a 60-month recurrence rate of 14% compared with 4% for surgery. ALA has compared favorably with cryotherapy for nBCC, with 1-year recurrence rates of 13% and 21%, respectively. However, cryotherapy is not an ideal treatment for nBCC, and therefore this is not the best comparator. <p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAL-PDT is an effective and reliable treatment option for nBCC, possibly preferable for thin lesions with the advantage of good cosmetic outcome. Rating: AI • MAL-PDT has demonstrated long-term efficacy for nBCC, backed up with 5-year data. Rating: AI
<p>Cancer Council Australia and Australian Cancer Network (CCAACN) 2008: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery is the most common method of management of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma (NMSC) - it remains the gold standard and provides excellent five year cure rates. Compared with non-surgical modalities, surgery has the advantage that it provides a complete specimen for histological confirmation of the diagnosis and the adequacy of excision, and is associated with a very high rate of local control. Complete excision can be expected to cure the vast majority of patients. • On the other hand, some NMSCs behave aggressively, resulting in extensive tissue destruction. Surgery remains the primary treatment modality for these lesions, which may necessitate extensive surgical resections. • If an aggressive form of BCC is suspected either clinically or on biopsy then a margin of 3-4mm is appropriate. • Recurrent BCCs should be considered for referral for specialist management. Complete excision of the lesion with the scar and any previously treated area is usually necessary.
<p>Hauschild et al. 2008: Short German guidelines: Basal cell carcinoma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Operative therapy with histologic control is the standard treatment of BCC. • The list of additional therapeutic modalities is lengthy and includes radiation therapy as well as locally destructive measures such as curettage, cryotherapy, laser destruction and photodynamic therapy (PDT). In addition, topical medications such as imiquimod and 5- fluorouracil can be employed. The disadvantage of all these methods is the lack of histologic control and the higher recurrence rate than

surgery.

Table 1: Therapeutic recommendations surgical treatment of basal cell carcinoma (with histologic control) with regard to tumor type, location and risk of recurrence.

Surgical and histologic procedure	Indications
Micrographic surgery (procedures with systematic control of histologic margins)	Problematic locations on face (eyelids, lips, nose and ears) depending on size and histologic type Recurrent tumors
Standard excision with tumor-adjusted margins and conventional histology	Small tumors at any site. Larger tumors on the trunk and extremities
Shave excision with conventional histology	Superficial BCC especially on the trunk and extremities

Table 2: Alternative therapeutic approaches (without histologic control).

Type of Therapy and Indications
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Radiation therapy: Alternative to conventional excision. Also for inoperable tumors and following incomplete excision (R1, R2). Contraindicated in nevoid basal cell carcinoma syndrome ◆ Cryotherapy: Small superficial tumors, especially on the eyelids. Also suited for elderly patients who might not tolerate a more invasive procedure ◆ Immunological therapy with imiquimod only for superficial BCC and in nevoid basal cell carcinoma syndrome ◆ Photodynamic therapy only for superficial BCC and in nevoid basal cell carcinoma syndrome ◆ Topical chemotherapy with 5-fluorouracil only for superficial BCC and in nevoid basal cell carcinoma syndrome

Miller et al. 2010: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers.

- Verweis auf Ergebnisse des Cochrane review von Bath-Hextall (2007)
- The panel also included Radiotherapy as an option for **nonsurgical candidates**, but it is generally reserved for patients older than 60 years because of concerns about long-term sequelae.

Morton et al. 2008: Guidelines for topical photodynamic therapy: update.

- Topical MAL–PDT and ALA–PDT are effective treatments for **superficial BCC** (Strength of recommendation A, Quality of evidence I).
- Topical MAL–PDT is effective in **nodular BCC**, although with a lower efficacy than excision surgery, and may be considered in situations **where surgery may be suboptimal** (Strength of recommendation B, Quality of evidence I).

Pinatel 2012: Prise en charge diagnostique et thérapeutique

- Standardtherapie des BCC ist die Operation. Im Fall einer unzureichenden Exzision sollte zeitnah eine weitere OP folgen, alternativ kann in diesen Fällen eine Radiotherapie erfolgen.
- Alternativ zur Operation kann die Kryochirurgie eingesetzt werden bei superfiziellen oder klar limitierten Karzinomen. Bezüglich der kosmetischen Ergebnisse ist die

e du carcinome cutané basocellulair e - Analyse des recommanda tions	Kryotherapie vergleichbar der Radiotherapie, allerdings ist die Zahl der nach Kryotherapie wiederkehrenden Karzinom ist höher als bei der Radiotherapie. Anmerkungen Fachberatung Medizin: Alle Angaben beruhen auf einer Literaturstelle!
Telfer et al. 2008: Guidelines for the management of basal cell carcinoma.	<ul style="list-style-type: none"> Update der British Association of Dermatologists guideline for the management of BCC Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> Radiotherapy is effective in the treatment of primary BCC [154–158], surgically recurrent BCC [159] as adjuvant therapy, and is probably the treatment of choice for high-risk disease in patients who are unwilling or unable to tolerate surgery [159,160] (SoR A, QoE I).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
National Horizon Scanning Centre 2010: GDC-0449 for advanced basal cell carcinoma – first or second line.	<ul style="list-style-type: none"> Publikation des Herstellers zum Wirkstoff Vismodegib bei der NHS Keine Komparatoren genannt, da Wirkstoff eine neue Therapieoption sei für Patienten, für die eine Operation oder Bestrahlung nicht in Frage kommt (first line) bzw. bei denen diese Therapieformen versagt haben (second line).
National Horizon Scanning Centre 2009: Radachlorin photodynamic therapy for basal cell carcinoma.	<ul style="list-style-type: none"> Radachlorin als neuer Photosensibilisator in der PDT für das BCC (alle Stadien und Lokalisationen) Komparatoren wären alle bereits zugelassenen Photosensibilisatoren

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library 18.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Carcinoma, Basal Cell explode all trees	192
#2	MeSH descriptor Neoplasms, Basal Cell explode all trees	192
#3	(basal AND cell) AND (neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR carcinoma OR caarcinomas OR tumor OR tumour OR tumors OR tomours)	610
#4	(#1 OR #2 OR #3)	610
#5	(#4), from 2007 to 2012	296

Cochrane Reviews [182] | Other Reviews [2] | Trials [94] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [6] | Cochrane Groups [5]
 Suchschritt # 5: 5 Cochrane Reviews, 5 Technology Assessments und 1 Other Review in Datenbank aufgenommen.

MEDLINE (PubMed) Recherche nach Leitlinien am 18.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search ("neoplasms, basal cell"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, basal cell"[MeSH Terms]	14177
#2	Search (basal AND cell) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours OR neoplasm OR neoplasms)	38822
#3	Search (#1) OR #2	39475
#4	Search (#1) OR #2 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	9028
#5	Search (#1) OR #2 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2007 to 2012	5
#6	Search guideline*[Title]	42110
#7	Search (#3) AND #6	23
#8	Search (#3) AND #6 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	11
#9	Search (#5) OR #8 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	13

Suchschritt #9: 13 Treffer in die Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 18.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search ("neoplasms, basal cell"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, basal cell"[MeSH Terms]	14177
#2	Search (basal AND cell) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours OR neoplasm OR neoplasms)	38822
#3	Search (#1) OR #2	<u>39475</u>
#4	Search (#1) OR #2 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	9028
#5	Search #4 Limits: Meta-Analysis, Technical Report, Publication Date from 2007 to 2012	21
#6	Search #4 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2007 to 2012	90
#7	Search #4 OR #5	110

Suchschritt #7: Alle 110 Treffer in die Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen, Basalzellkarzinom, basal cell carcinoma, skin cancer, basal cell, tumor, cancer, carcinoma, tumour in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 133 Quellen.

Literatur:

Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Stand: Oktober 2008. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD003412.

Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol 2007; 56 (1): 125-43.

Cancer Council Australia and Australian Cancer Network (CCAACN). Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. Stand: November 2008. Sydney: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, 2008.

Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). Basaalcelcarcinoom. National evidence-based guideline. [Management of basal cell carcinoma]. Version 1.0. Stand: Juni 2009. <http://www.oncoline.nl/basaalcelcarcinoom>, Zugriff am 18.04.2012.

Gil Luciano A, Reza Goyanes M, Blasco Amaro JA. Photodynamic therapy effectiveness and safety in nonmelanoma skin cancer. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) 2009.

Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Schwipper V, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Short German guidelines: basal cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6 Suppl 1: S2-S4.

Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. Arch Dermatol 2009; 145 (12): 1431-8.

Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, Cheney RT, Glass LF, Grekin RC, Kessinger A, Lee NY, Liegeois N, Lydiatt DD, Michalski J, Morrison WH, Nehal KS, Nelson KC, Nghiem P, Olencki T, Perlis CS, Rosenberg EW, Shaha AR, Urist MM, Wang LC, Zic JA. Basal cell and squamous cell skin cancers. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8 (8): 836-64.

Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol 2008; 159 (6): 1245-66.

Mosterd K, Arits AH, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW. Histology-based treatment of basal cell carcinoma. Acta Derm Venereol 2009; 89 (5): 454-8.

National Horizon Scanning Centre. GDC-0449 for advanced basal cell carcinoma - first or second line. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2010.

National Horizon Scanning Centre. Radachlorin photodynamic therapy for basal cell carcinoma. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2009.

Pinatel B, Mojallal A. Prise en charge diagnostique et therapeutique du carcinome cutane basocellulaire - Analyse des recommandations. [Diagnosis and treatment management of basal cell skin carcinoma - Guidelines analysis.]. Ann Chir Plast Esthet 2012. [Epub ahead of print]

Rajpara S, Ormerod A. Basal cell carcinoma. Clin Evid (Online) 2008.

Telfer NR, Colver GE, Morton CA, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008; 159 (1): 35-48.