Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sonidegib (Odomzo®)

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 4A

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **16**
Abkürzungsverzeichnis **23**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **26**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 27
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 42
4.2.3 Informationsbeschaffung 48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 54
4.2.5.3 Meta-Analysen 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 77
4.2.5.6.1 Indirekter Vergleich 78
4.2.5.6.2 Historischer Vergleich 78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
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 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 89
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 89
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 92
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 92

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 93
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 93
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 93
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 93
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 94
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 94
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
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 97
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 98
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 100
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 101
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 101
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 104
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 105
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 105
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 106
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 106
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 107
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 107
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 110
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 114
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 117
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – Klinische Studien in weitere Untersuchungen ... 117
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 131
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.3.1 Mortalität ... 136
4.3.2.3.3.2 Morbidität ... 157
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 252
4.3.2.3.3.4 Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 291
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 377
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 382
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 382
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 388
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 392
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 393

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 393
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 393
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 394
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 394
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 396
4.7 Referenzliste 396
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 403
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 428
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 437
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 439
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 547
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 566

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 28
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 29
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 30
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE auf Basis des historischen indirekten Vergleichs ... 37
Tabelle 4-6: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib ... 39
Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 42
Tabelle 4-8: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 43
Tabelle 4-9: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 44
Tabelle 4-10: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 46
Tabelle 4-11: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Sonidegib ... 57
Tabelle 4-12: Bewertung der Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen für MRI und Farbfotographie .. 63
Tabelle 4-13: Bewertung des objektiven Ansprechens gemäß mRECIST ... 63
Tabelle 4-14: Übersicht über die im Dossier dargestellten Analysen der Endpunkte aus der BOLT-Studie ... 74
Tabelle 4-15: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen im historischen Vergleich ... 77
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 90
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 94
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 94
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 95
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 95
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 95
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-36: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 105
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 106

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC 115

Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT Vismodegib oder BSC 116

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-52: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus der im Dossier dargestellten Studie CLDE225A2201 (BOLT) 133

Tabelle 4-53: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus der im Dossier dargestellten Studie SH4476g (ERIVANCE) 134

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen 135

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt OS – weitere Untersuchungen 136

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen 137

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – Weitere Untersuchungen 138

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 140

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie mit Vismodegib – weitere Untersuchungen 142

Tabelle 4-60: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 143

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen 144

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 145

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 146

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 148

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 150

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen..... 152

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung) aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen 155

Tabelle 4-68: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung, RECIST) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen..... 155

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) – weitere Untersuchungen..... 157

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) – weitere Untersuchungen 160

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen..... 161

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen..... 162

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen..... 163

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen..... 163

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Prüfarztbewertung, RECIST 1.0) aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen 165

Tabelle 4-76: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR (Prüfarztbewertung, RECIST) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen..... 166

Tabelle 4-77: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die Komponenten CR und PR (Prüfarztbewertung, RECIST) des Endpunkts ORR aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 166

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) – weitere Untersuchungen..... 167

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DoR – weitere Untersuchungen..... 168

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt DoR – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen..... 169

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 171

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 173

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen..... 175

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt TTR – weitere Untersuchungen..... 178

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTR – weitere Untersuchungen..... 178

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 179

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 181

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 182

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen..... 184

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) – weitere Untersuchungen..... 186

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) – weitere Untersuchungen..... 187

Tabelle 4-92: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen.. 187

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen..... 189

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen..... 191

Tabelle 4-95: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen.... 197

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen..... 198

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen..... 200

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 – weitere Untersuchungen..... 210

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 – weitere Untersuchungen..... 211

Tabelle 4-100: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 211

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 213

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 217

Tabelle 4-103: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 232

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 234

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 238

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen 253

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen 254

Tabelle 4-108: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 254

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 256

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 257

Tabelle 4-111: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 264

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Zeit bis zur Symptomverschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 265

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 267

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Endpunkt SF-36 – weitere Untersuchungen 275

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36 – weitere Untersuchungen 275

Tabelle 4-116: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt SF-36 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 276

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 277

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 278

Tabelle 4-119: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt SF-36 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 279

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 280

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 281

Tabelle 4-122: Operationalisierung von den sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen 283

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen 284

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) – weitere Untersuchungen 285

Tabelle 4-125: Ergebnisse für sicherheitsrelevanten Endpunkte nach PT aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) – weitere Untersuchungen 285

Tabelle 4-126: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die Sicherheitspopulation - weitere Untersuchungen 286

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt sicherheitsrelevante Endpunkte aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen 288

Tabelle 4-128: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib - Hauptanalyse – weitere Untersuchungen 289

Tabelle 4-129: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib - Sensitivitätsanalyse – weitere Untersuchungen 290

Tabelle 4-130: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie CLDE225A2201 (BOLT) 291

Tabelle 4-131: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen im historischen Vergleich 292

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 292

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 294

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (mRECIST) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 295

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen des historischen Vergleichs für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (Prüfarztbewertung, RECIST/RECIST 1.1) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 296

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Komplettes Ansprechen (CR) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 297

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Partielles Ansprechen (PR) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 299

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dauer des Ansprechens – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 300

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen des Tumors – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 302

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Morbiditäts-Endpunkte des QLQ-C30 - Symptome, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 303

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkte des EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 312

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Lebensqualitäts-Endpunkte des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 330

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Lebensqualitäts-Endpunkte des SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen 337

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE nach Therapiebeginn aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 340

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE nach Therapiebeginn aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 341

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE Ereignis aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 342

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt SUE aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 343

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 oder höher aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 344

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 und 4 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 346

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 und 4 aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 347

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 348

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE die zum Therapieabbruch führen, aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen 350

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Muskelspasmen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 351

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Alopezie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 353

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dysgeusie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 354

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 356

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 357

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Verminderter Appetit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 359

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 360

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 361

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 363

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Alopezie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 364

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dysgeusie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 366

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 367

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Asthenie/Fatigue/Lethargie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 368

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 370

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe und ihre Komplikationen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 371
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Herzerkrankungen (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 373
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Hypersensitivität (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 374
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zweiter Primärtumor (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen 375
Tabelle 4-171: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE auf Basis der primären Analyse des historischen indirekten Vergleichs 389
Tabelle 4-172: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib 391
Tabelle 4-173: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 393
Tabelle 4-174: Liste der eingeschlossenen Studien 396
Tabelle 4-175: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase 404
Tabelle 4-176: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline 405
Tabelle 4-177: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials 406
Tabelle 4-178: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews 407
Tabelle 4-179: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club 408
Tabelle 4-180: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects 409
Tabelle 4-181: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase 410
Tabelle 4-182: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline 411
Tabelle 4-183: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials 412
Tabelle 4-184: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews 413
Tabelle 4-185: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club 414
Tabelle 4-186: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects 415

Tabelle 4-187: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase ... 416
Tabelle 4-188: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline ... 417
Tabelle 4-189: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials ... 418
Tabelle 4-190: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews ... 419
Tabelle 4-191: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club ... 420
Tabelle 4-192: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects ... 421
Tabelle 4-193: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Embase ... 421
Tabelle 4-194: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Medline ... 423
Tabelle 4-195: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Cochrane Central Register of Controlled Trials ... 424
Tabelle 4-196: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Cochrane Database of Systematic Reviews ... 425
Tabelle 4-197: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in ACP Journal Club ... 426
Tabelle 4-198: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Database of Abstracts of Reviews of Effects ... 427
Tabelle 4-199: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov ... 428
Tabelle 4-200: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP ... 428
Tabelle 4-201: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ... 429
Tabelle 4-202: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund ... 429
Tabelle 4-203: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov ... 430
Tabelle 4-204: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP ... 430
Tabelle 4-205: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ... 430
Tabelle 4-206: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund ... 431
Tabelle 4-207: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov ... 432

Tabelle 4-208: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP ... 432
Tabelle 4-209: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR ... 432
Tabelle 4-210: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund ... 433
Tabelle 4-211: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in clinicaltrials.gov ... 433
Tabelle 4-212: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in WHO ICTRP ... 434
Tabelle 4-213: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in EU-CTR ... 434
Tabelle 4-214: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in PharmNet.Bund ... 435
Tabelle 4-215: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in clinicaltrials.gov ... 435
Tabelle 4-216: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in WHO ICTRP ... 436
Tabelle 4-217: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in EU-CTR ... 436
Tabelle 4-218: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in PharmNet.Bund ... 436
Tabelle 4-219: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel ... 438
Tabelle 4-220: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC ... 438
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLDE225A2201 (BOLT) ... 547
Tabelle 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLDE225A2201 (BOLT) ... 567

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 99

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC 113

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 139

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 139

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 141

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 141

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 147

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 147

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 149

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 149

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 151

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 151

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 153

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 153

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 170

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 170

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 172

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 172

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 174

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 174

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 176

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 176

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 180

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 180

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 181

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 182

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 183

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 183

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 184

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen 185

Abbildung 4-33: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 192

Abbildung 4-34: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 192

Abbildung 4-35: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 193

Abbildung 4-36: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 194

Abbildung 4-37: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Insomnie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 194

Abbildung 4-38: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 195

Abbildung 4-39: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Obstipation aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 196

Abbildung 4-40: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 197

Abbildung 4-41: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 202

Abbildung 4-42: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 203

Abbildung 4-43: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 204

Abbildung 4-44: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 205

Abbildung 4-45: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Insomnie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 206

Abbildung 4-46: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 207

Abbildung 4-47: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Obstipation aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 208

Abbildung 4-48: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen 209

Abbildung 4-49: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 219

Abbildung 4-50: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schlucken aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 220

Abbildung 4-51: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 sensorische Probleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 221

Abbildung 4-52: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen . 222

Abbildung 4-53: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 222

Abbildung 4-54: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 223

Abbildung 4-55: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 verminderte Sexualität in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 224

Abbildung 4-56: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Zähne in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 225

Abbildung 4-57: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 225

Abbildung 4-58: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 trockener Mund aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen . 226

Abbildung 4-59: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 klebriger Speichel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 227

Abbildung 4-60: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Husten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 227

Abbildung 4-61: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 228

Abbildung 4-62: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen . 229

Abbildung 4-63: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 229

Abbildung 4-64: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Magensonde aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen . 230

Abbildung 4-65: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen . 231

Abbildung 4-66: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 231

Abbildung 4-67: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 240

Abbildung 4-68: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schlucken aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 240

Abbildung 4-69: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 241

Abbildung 4-70: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 242

Abbildung 4-71: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 242

Abbildung 4-72: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 243

Abbildung 4-73: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 244

Abbildung 4-74: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Zähne aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 245

Abbildung 4-75: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 245

Abbildung 4-76: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 246

Abbildung 4-77: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 247

Abbildung 4-78: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Husten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 247

Abbildung 4-79: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 248

Abbildung 4-80: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 249

Abbildung 4-81: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 249

Abbildung 4-82: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Magensonde aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 250

Abbildung 4-83: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 251

Abbildung 4-84: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 251

Abbildung 4-85: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 259

Abbildung 4-86: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 körperliche Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 260

Abbildung 4-87: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 261

Abbildung 4-88: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 emotionale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 262

Abbildung 4-89: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 kognitive Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 262

Abbildung 4-90: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 soziale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 263

Abbildung 4-91: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 264

Abbildung 4-92: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 268

Abbildung 4-93: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 269

Abbildung 4-94: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 270

Abbildung 4-95: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 271

Abbildung 4-96: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 272

Abbildung 4-97: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 273

Abbildung 4-98: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 274

Abbildung 4-99: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Physischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 278

Abbildung 4-100: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Psychischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen 279

Abbildung 4-101: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Physischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 281

Abbildung 4-102: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Psychischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen 282

Abbildung 4-103: Studiendesign der Studie CLDE225A2201, Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a 554

Abbildung 4-104: Flow Chart BOLT-Studie (FAS) 42-Monats-Datenschnitt 565

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BSC	Best Supportive Care
C30	Core 30-Fragebogen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
H&N35	Kopf und Nacken 35-Fragebogen (Head and Neck 35 Questionnaire)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma)
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht verfügbar (not available)
NCI	National Cancer Institute
OP	Operation
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progression of Disease)
pEAS	Primary Efficacy Analysis Set
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRR	Partielle Ansprechrate (Partial Response Rate)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcomes)
PT	Preferred Term
RT	Strahlentherapie (radiotherapy)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF-36	Short Form 36
QLQ	Lebensqualitätfragebogen (Quality of Life Questionnaire)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAS	Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set)
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

TTR	Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
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.

Fragestellung

Sonidegib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC), die für eine kurative Operation (OP) oder eine Strahlentherapie (radiotherapy, RT) nicht in Frage kommen (Sun Pharmaceuticals 2018).

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib hat der G-BA für die Gesamtpopulation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1):

- Vismodegib oder Best-Supportive-Care (BSC) (G-BA 2017a)

Die Fragestellung, die sich hieraus ergibt, lautet:

Wie sind Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib 200 mg (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen (*Patientenpopulation*), im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT Vismodegib oder BSC (*Vergleichstherapie*) zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und Nebenwirkungen (*Endpunkte*). Grundlage der Bewertung sind die Daten einer randomisierten, doppelblinden, adaptiven, multizentrischen, parallelen, nicht-vergleichenden Phase II-Studie mit Sonidegib (BOLT) (*Studientypen*).

Datenquellen

Zur Identifizierung von direkten Vergleichsstudien von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib oder BSC wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Studienregisterrecherche durchgeführt. Es wurden keine Vergleichsstudien für Sonidegib im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert.

Zur Identifizierung von Studien mit Sonidegib oder der ZVT Vismodegib oder BSC wurden daraufhin weitere systematische Literaturrecherchen und Studienregisterrecherchen durchgeführt. Für die die Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib im Vergleich zur ZVT Vismodegib oder BSC wurden folgende nicht-vergleichende Studien identifiziert:

- Sonidegib: CLDE225A2201 (BOLT)
- Vismodegib: SHH4476g (ERIVANCE)

Ein adjustierter indirekter Vergleich war aufgrund des Designs der Studien nicht möglich. Es wurde ein nicht-adjustierter historischer Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib im Vergleich mit Vismodegib gerechnet und im vorliegenden Dossier gezeigt.

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien konnten keine weiteren relevanten Studien identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien der nachfolgenden Tabellen erfüllen.

Suche nach Studien mit Sonidegib

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT)	Studien geringerer Evidenzklasse als RCT oder Studien ohne Vollständigkeit: • Nicht-randomisierte Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			• Nicht-kontrollierte Studien • Fallserien • Tierexperimentelle Studien	
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte z. B. Studienberichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikationssprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studientyp**	Alle Studientypen mit mind. einem Kontrollarm	Studien geringerer Evidenzklasse ohne Kontrollarm • Nicht-kontrollierte Studien • Fallserien • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnis-berichte z. B. Studien-berichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-information (u. a. narra-tive Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Ver-braucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse	Studien geringerer Evidenzklasse als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit: • Fallserien oder • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte z. B. Studienberichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Kriterium **Patientenpopulation** (1) bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Sonidegib ab (Sun Pharmaceuticals 2018). Die zugelassene Dosierung von Sonidegib wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** (2) abgebildet (Sun Pharmaceuticals 2018).

Das Kriterium **Vergleichstherapie** (3) wird nicht eingeschränkt.

Das Kriterium **Endpunkte** (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib untersucht und berichtet worden ist (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Es werden nur Studien mit einer **Studiendauer** (5) von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Es handelt sich bei der dargestellten

Indikation um eine chronische Erkrankung, die sich im vorliegenden laBCC-Stadium über einen langen Zeitraum erstreckt und mittels konventioneller Therapiemethoden wie kurativer OP oder RT nicht mehr behandelbar ist (EMA 2015; IQWiG 2017).

Anhand der Kriterien **Studientyp** (6), **Publikationstyp** (7), **Publikationssprache** (8) und **Sonstige Kriterien** (9) werden Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse, laufende Studien mit vorliegender Zwischenanalyse, Vollpublikationen oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen; ausgeschlossen werden jene, die diese Kriterien nicht erfüllen (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib oder Best-Supportive Care

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Vismodegib 150 mg Hartkapsel oral einmal täglich, oder BSC	Abweichende Medikation oder Dosierung	ZVT gemäß G-BA Beratung vom 11.10.2017 (G-BA 2017a). Dosierung gemäß Fachinformation Vismodegib (Roche Pharma AG 2017).
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizi-nischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse	Studien geringerer Evidenzklasse als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit: • Fallserien oder	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			• Tierexperimentelle Studien	
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnis-berichte z. B. Studien-berichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-information (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; BSC: Best-Supportive-Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Kriterium **Patientenpopulation** (1) bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Sonidegib ab (Sun Pharmaceuticals 2018). Die ZVT Vismodegib in der zugelassenen Dosierung oder BSC wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** (2) abgebildet (G-BA 2017a; Roche Pharma AG 2017).

Das Kriterium **Vergleichstherapie** (3) wird nicht eingeschränkt.

Das Kriterium **Endpunkte** (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib untersucht und berichtet worden ist (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Es werden nur Studien mit einer **Studiendauer** (5) von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Es handelt sich bei der dargestellten Indikation um eine chronische Erkrankung, die sich im vorliegenden laBCC-Stadium über einen langen Zeitraum erstreckt und mittels konventioneller Therapiemethoden wie kurativer OP oder RT nicht mehr behandelbar ist (EMA 2015; IQWiG 2017).

Anhand der Kriterien **Studientyp** (6), **Publikationstyp** (7), **Publikationssprache** (8) und **Sonstige Kriterien** (9) werden Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse, laufende Studien mit vorliegender Zwischenanalyse, Vollpublikationen oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen; ausgeschlossen werden jene, die diese Kriterien nicht erfüllen (BMJV 2017; G-BA 2017b).

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Basis der Methodik der vorliegenden Nutzendossiervorlage, anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Dabei wurde die Aussagekraft der Nachweise studienbezogener Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungszuteilung
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer und damit auf Basis der selektierten Studienpopulation vorgenommen. Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sowie den Untersuchern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter „A“ aufgeführten Aspekte niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung mit niedrig erfolgte und die unter „B“ genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit niedrig ergaben, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls mit niedrig bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als hoch

erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für die entsprechenden Endpunkte ebenfalls als hoch bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Die Darstellung der eingeschlossenen randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher 2010). Das Ziel der Studie, die zugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Intervention und die betrachteten Zielgrößen wurden überprüft und mittels hinreichender Kriterien klar definiert (Item 2b-6). Die Details zur Bestimmung der Fallzahl, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen, der Verblindung und zuletzt der Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden wurden dargestellt (Item 7-12) und deuten auf eine hohe Aussagekraft der eingeschlossenen Studie hin. Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, damit diese bei Bedarf in einen chronologischen Zusammenhang gebracht werden konnten (Item 13-14). Die CONSORT-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen, wurde im vorliegenden Dossier die Zulassungsstudie CLDE225A2201 (BOLT) herangezogen. Dabei wurden Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Aufgrund des nicht vergleichenden Designs der BOLT-Studie wurde ein historischer (nicht-adjustierter) indirekter Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf diesem historischen Vergleich auf Basis der Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte. Die Studie CLDE225A2201 (BOLT) des pharmazeutischen Unternehmens ist eine doppelblinde, randomisierte, adaptive, multizentrische, nicht vergleichende Phase II-Studie. Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entspricht die Studie der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studien). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzuschätzen. Patientenrelevante Endpunkte aus der Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurden anhand valider

Erhebungsmethoden untersucht. Auch auf der endpunktspezifischen Ebene ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf dem historischen Vergleich, dessen Aussagekraft limitiert ist. Es wurde auf die Langzeitdaten mit dem größten Beobachtungszeitraum zurückgegriffen, um eine bestmögliche Einschätzung der Behandlungseffekte zu gewährleisten. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Des Weiteren waren öffentlich verfügbare Daten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) ausgewertet, die ausschließlich auf der Grundlage der Prüfarztbewertung waren.

Zusammenfassend besteht aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der limitierten Aussagekraft des historischen Vergleichs ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der BOLT-Studie beobachteten Effekte gegenüber der ZVT Vismodegib. Hinsichtlich der Aussagesicherheit kann somit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

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

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib bei Erwachsenen mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen, erfolgte auf Basis der Studie CLDE225A2201 (BOLT). Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT Vismodegib wurden die Ergebnisse des historischen Vergleichs herangezogen. Die Klassifikation des Ausmaßes des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte erfolgte anhand der Methodik des IQWiG Methodenpapiers 5.0 (IQWiG 2017).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Grundlage der Hauptanalyse des historischen Vergleichs zwischen Sonidegib (BOLT) und der ZVT Vismodegib (ERIVANCE) zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE auf Basis des historischen indirekten Vergleichs

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit[a]	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	0,37 [0,14; 0,97] 8 % vs. 21 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering.
Mortalität / Morbidität		
PFS	0,90 [0,64; 1,26] 48 % vs. 54 %	Kein Zusatznutzen belegt.
Morbidität		
ORR	1,03 [0,78; 1,36] 62 % vs. 60 %	Kein Zusatznutzen belegt.
CRR	0,86 [0,50; 1,47] 27 % vs. 32 %	Kein Zusatznutzen belegt.
PRR	1,22 [0,73; 2,03] 35 % vs. 29 %	Kein Zusatznutzen belegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nicht zutreffend[b]	-	-
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
UE	0,97 [0,92; 1,02] 97 % vs. 100 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	0,50 [0,28; 0,88] 20 % vs. 39 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Therapieabbruch wegen UE	1,20 [0,70; 2,05] 30 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	0,78 [0,56; 1,07] 47 % vs. 61 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Fatale UE (CTCAE Grad 5)	0,15 [0,02; 1,22] 2 % vs. 10 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Muskelspasmen	0,77 [0,59; 0,99] 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Alopezie	0,78 [0,58; 1,04] 52 % vs. 66 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Dysgeusie	0,95 [0,67; 1,35] 47 % vs. 49 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit[a]	**Ableitung des Ausmaßes**
Amenorrhoe	0,54 [0,05; 5,79] 2 % vs. 3 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Nausea	1,17 [0,74; 1,85] 38 % vs. 32 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Diarrhoe	1,02 [0,59; 1,77] 27 % vs. 27 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Obstipation	0,50 [0,20; 1,23] 9 % vs. 18 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Erbrechen	0,78 [0,34; 1,82] 12 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verminderter Appetit	0,72 [0,37; 1,37] 18 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Gewichtsverlust	0,58 [0,38; 0,87] 32 % vs. 55 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Fatigue	0,66 [0,42; 1,05] 29 % vs. 44 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Husten	0,68 [0,28; 1,66] 11 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

Quelle: Roche Pharma AG 2016, Sun Pharmaceuticals 2017a, 2017c

a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

b: für die PRO lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRR: komplette Ansprechrate (Complete Response Rate); DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HN35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome); PRR: Teilweise Ansprechrate (Partial Response Rate); RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-6: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen gering: • OS • SUE • Muskelspasmen • Gewichtsverlust	-
Quelle: Roche Pharma AG 2016, Sun Pharmaceuticals 2017a, 2017c SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Dimension Mortalität zeigte sich auf Basis des historischen Vergleichs eine statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt OS bei Patienten unter Sonidegib-Behandlung im Vergleich mit Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden (RR 0,37; 95 %-KI [0,14; 0,97]) und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

In der Dimension Morbidität konnte auf Basis des historischen Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib (BOLT) und der ZVT Vismodegib (ERIVANCE) beobachtet werden. Es zeigten sich numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile zu Gunsten von Sonidegib. Ein Zusatznutzen in der Dimension Morbidität gilt somit als nicht belegt.

In der Dimension HRQoL lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkt SUE (RR 0,50; 95 %-KI [0,28; 0,88]), Muskelspasmen (RR 0,77; 95 %-KI [0,59; 0,99]) und Gewichtsverlust (RR 0,58; 95 %-KI [0,38; 0,87]) zeigte sich in der betrachteten Population der Patienten mit laBCC eine statistisch signifikante Verbesserung des Nebenwirkungsprofils und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen. Die Einschätzung eines verbesserten Nebenwirkungsprofils im Sinne einer Verringerung der Nebenwirkungen von Sonidegib im Vergleich zu Vismodegib wird unterstützt durch numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile in den sicherheitsrelevanten Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR 0,78; 95 %-KI [0,56; 1,07]), fatale UE (CTCAE Grad 5) (RR 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,22]), Alopezie (RR 0,78; 95 %-KI [0,58; 1,04]), Obstipation (RR 0,50; 95 %-KI [0,20; 1,23]); verminderter Appetit (RR 0,72; 95 %-KI [0,37; 1,37]) und Fatigue (RR 0,68; 95 %-KI [0,28; 1,66]).

Zusammenfassend ergibt sich für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile in der Dimension Mortalität und der Verringerung von Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer überlegenen Verträglichkeit sowie verbesserter Wirksamkeit bei flexiblerer Steuerbarkeit aufgrund eines differenzierten pharmakokinetischen Profils.

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.

Sonidegib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen (Sun Pharmaceuticals 2018).

Zur Bewertung des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Sonidegib hat der G-BA für die Gesamtpopulation folgende ZVT bestimmt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1):

- Vismodegib oder Best-Supportive-Care (BSC) (G-BA 2017a)

Die Fragestellung, die sich hieraus ergibt, lautet:

Wie sind Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib 200 mg (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen (*Patientenpopulation*), im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT Vismodegib oder BSC (*Vergleichstherapie*) zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen (*Endpunkte*). Grundlage der Bewertung sind die Daten einer randomisierten, doppelblinden, adaptiven, multizentrischen, parallelen, nicht-vergleichenden Phase II-Studie mit Sonidegib (BOLT) (*Studientypen*).

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.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien der nachfolgenden Tabellen erfüllen.

Suche nach Studien mit Sonidegib

Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT)	Studien geringerer Evidenzklasse als RCT oder Studien ohne Vollständigkeit: • Nicht-randomisierte Studien • Nicht-kontrollierte Studien • Fallserien • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnis-berichte z. B. Studien-berichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-information (u. a. narra-tive Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikationssprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Ver-braucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 4-8: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Alle Studientypen mit mind. einem Kontrollarm	Studien geringerer Evidenzklasse ohne Kontrollarm • Nicht-kontrollierte Studien • Fallserien • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte z. B. Studienberichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 4-9: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Abweichende Medikation oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufs-beobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)
6	**Studientyp**	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse	Studien geringerer Evidenzklasse als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit: • Fallserien oder • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnis-berichte z. B. Studien-berichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-information (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Kriterium **Patientenpopulation** (1) bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Sonidegib ab (Sun Pharmaceuticals 2018). Die zugelassene Dosierung von Sonidegib wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** (2) abgebildet (Sun Pharmaceuticals 2018).

Das Kriterium **Vergleichstherapie** (3) wird nicht eingeschränkt.

Das Kriterium **Endpunkte** (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib untersucht und berichtet worden ist (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Es werden nur Studien mit einer **Studiendauer** (5) von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Es handelt sich bei der dargestellten Indikation um eine chronische Erkrankung, die sich im vorliegenden laBCC-Stadium über einen langen Zeitraum erstreckt und mittels konventioneller Therapiemethoden wie kurativer OP oder RT nicht mehr behandelbar ist (EMA 2015; IQWiG 2017).

Anhand der Kriterien **Studientyp** (6), **Publikationstyp** (7), **Publikationssprache** (8) und **Sonstige Kriterien** (9) werden Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse, laufende Studien mit vorliegender Zwischenanalyse, Vollpublikationen oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnisberichte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen; ausgeschlossen werden jene, die diese Kriterien nicht erfüllen (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib oder Best-Supportive Care

Tabelle 4-10: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen.	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation Sonidegib (Sun Pharmaceuticals 2018)
2	**Intervention**	Vismodegib 150 mg Hartkapsel oral einmal täglich, oder BSC	Abweichende Medikation oder Dosierung oder Dosierung	ZVT gemäß G-BA Beratung vom 11.10.2017 (G-BA 2017a). Dosierung gemäß Fachinformation Vismodegib (Roche Pharma AG 2017).
3	**Vergleichs-therapie**	Keine Einschränkungen	Kein Ausschluss	-
4	**Endpunkte**	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizi-nischen Zusatznutzens ungeeignet sind und deren Verlaufsbeobachtung zeitlich nicht hinreichend ist	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben in § 5 Abs. 2 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 2 Abs. 3 (BMJV 2017).
5	**Studiendauer**	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Chronische Erkrankung (IQWiG 2017)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studientyp**	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse	Studien geringerer Evidenzklasse als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit: • Fallserien oder • Tierexperimentelle Studien	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Kapitel 5 der VerfO (G-BA 2017b) sowie AM-NutzenV § 5 Abs. 6 (BMJV 2017).
7	**Publikations-typ**	Vollpublikation, oder anderweitig verfügbare ausführliche Ergebnis-berichte z. B. Studien-berichte zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatz-information (u. a. narrative Reviews, Notes)	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	**Publikations-sprache**	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
9	**Sonstige Kriterien**	Laufende Studie mit einer Zwischenanalyse oder abgeschlossene Studie mit verfügbarem Bericht/Publikation	Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BMJV: Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz; BSC: Best-Supportive-Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Kriterium **Patientenpopulation** (1) bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Sonidegib ab (Sun Pharmaceuticals 2018). Die ZVT Vismodegib in der zugelassenen Dosierung oder BSC wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** (2) abgebildet (G-BA 2017a; Roche Pharma AG 2017).

Das Kriterium **Vergleichstherapie** (3) wird nicht eingeschränkt.

Das Kriterium **Endpunkte** (4) bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib untersucht und berichtet worden ist (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Es werden nur Studien mit einer **Studiendauer** (5) von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Es handelt sich bei der dargestellten Indikation um eine chronische Erkrankung, die sich im vorliegenden laBCC-Stadium über einen langen Zeitraum erstreckt und mittels konventioneller Therapiemethoden wie kurativer OP oder RT nicht mehr behandelbar ist (EMA 2015; IQWiG 2017).

Anhand der Kriterien **Studientyp** (6), **Publikationstyp** (7), **Publikationssprache** (8) und **Sonstige Kriterien** (9) werden Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzklasse, laufende Studien mit vorliegender Zwischenanalyse, Vollpublikationen oder anderweitig verfügbare

ausführliche Ergebnisberichte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen; ausgeschlossen werden jene, die diese Kriterien nicht erfüllen (BMJV 2017; G-BA 2017b).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach

- RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
- nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
- weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sowie
- weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC

erfolgte am 17.01.2018 jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians (ACP) Journal Club und Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Als Suchoberfläche diente hierbei OVID.

Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Studientyp (bei der Suche nach RCT) und Intervention aufgebaut. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

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

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

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

diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Suche, entsprechend der Vorgaben, in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUCTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) am 07.12.2017 für Sonidegib und am 29.11.2017 für die ZVT Vismodegib oder BSC durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 4-7, Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10). Zwei Personen nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus den Studienregistern folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Basis der Methodik der vorliegenden Nutzendossiervorlage, anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienberichten und Publikationen.

Dabei wurde die Aussagekraft der Nachweise studienbezogener Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert. Dazu wurden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungszuteilung
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt
- sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer und damit auf Basis der selektierten Studienpopulation vorgenommen.

Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sowie den Untersuchern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Prüfarzt zu vermeiden, mussten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter „A“ aufgeführten Aspekte niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung mit niedrig erfolgte und die unter „B“ genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit niedrig ergaben, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls mit niedrig bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als hoch erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für die entsprechenden Endpunkte ebenfalls als hoch bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste (Schulz 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher 2010). Das Ziel der Studie, die zugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Intervention und die betrachteten Zielgrößen wurden überprüft und mittels hinreichender Kriterien klar definiert (Item 2b-6). Die Details zur Bestimmung der Fallzahl, der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen, der Verblindung und zuletzt der Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden wurden dargestellt (Item 7-12) und deuten auf eine hohe Aussagekraft der eingeschlossenen Studie hin. Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder -ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden adäquat beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, damit diese bei Bedarf in einen chronologischen Zusammenhang gebracht werden konnten (Item 13-14). Die CONSORT-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation zur Darstellung zum Nachweis des Zusatznutzens wurden demografische und krankheitsspezifische Daten herangezogen. Zu Studienbeginn erfasste Patientencharakteristika sind (Sun Pharmaceuticals 2017a):

Demographische Charakteristika:

- Alter (Jahre)
- Altersgruppen (<65, ≥65)
- Körpergewicht (kg)
- Körpergröße (cm)
- Körperoberfläche (m²)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (Schwarze/Afroamerikaner, Weiße, Andere)
- Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit (hispanisch, nicht-hispanisch, unbekannt)
- Region (Australien, Europa, Nordamerika)

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- ECOG-Performance-Status (0, 1, 2, unbekannt)
- Prädominante Histologie/Cytologie (infiltrativ, nodulär, oberflächlich, sklerosierend (morpheaform), basosquamös (metatypisch oder keratinisierend), multifokal, mikronodulär, Andere)
- Primäre Körperstelle des Tumors (Haut, Kopf, Kopfhaut, Stirn, Ohren, untere Extremitäten, Rumpf, Augenlider, Hals, obere Extremitäten, präaurikular, Lippen, innerer Augenwinkel, Kinn, Andere)
- Metastasen (ja, nein)
- Ausbreitung der Krankheit (Ort der Metastasen) (Lunge, Knochen, axilläre Lymphknoten, andere Lymphknoten, Parotislymphknoten, Unterkieferlymphknoten, Nodi lymphoidei supraclaviculares, Rumpf, Gehirn, Kopf, Leber, Hals, obere Extremitäten, Andere)
- Art der Läsion zur Baseline (Target-Läsion, keine Target-Läsion, beides, fehlend)
- Anzahl der Läsionen zur Baseline (0, 1, ≥ 2)
- Messbare Erkrankung durch den Prüfarzt zur Baseline (Summe der längsten Durchschnitte gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, gemessen mittels klinischer Fotographie in mm)
- Messbare Erkrankung durch zentralen Review zur Baseline (Summe der längsten Durchschnitte gemäß RECIST 1.1, gemessen mittels klinischer Fotographie in mm)

- Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Dosis der Studienmedikation in Monaten (< 6, 6 bis < 12, 12 bis < 24, ≥ 24, unbekannt)
- Zeit von der initialen Diagnose bis zum ersten Wiederauftreten / Rückfall in Monaten (< 1, 1 bis < 2, 2 bis < 3, ≥ 3, unbekannt)
- Zeit vom ersten Wiederauftreten / Rückfall bis zur ersten Dosis der Studienmedikation in Monaten (< 1, 1 bis < 2, 2 bis < 3, ≥ 3, unbekannt)
- Vorhergehende antineoplastische Therapie (OP, RT, vorhergehende antineoplastisches Regime, Anzahl der Regime (1, 2, unbekannt))

Stetige Merkmale wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (standard deviation, SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und ihrer Anteile.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Die Darstellung des Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens von Sonidegib soll gemäß Kapitel 5 der VerfO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte erfolgen (G-BA 2017b). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in § 3 Abs. 1 jeder Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verbesserung der Lebensqualität oder
- Verringerung von Nebenwirkungen bedeutet.

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob bzw. wie lange er überlebt. Dabei werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die in diesem Sinne zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden (IQWiG 2017). Dies wird zudem in der AM-NutzenV unterstrichen, in der es in § 2 Abs. 3 heißt: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (BMJV 2017). Sowohl das IQWiG als auch der G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerfO) benennen die Bereiche Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität als patientenrelevant (G-BA 2017b; IQWiG 2017).

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sonidegib herangezogen werden, sind in Tabelle 4-11 nach Kategorien zusammengefasst. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Tabelle 4-11: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Sonidegib

Studienendpunkt	**Zuordnung der patientenrelevanten Endpunkte nach Kategorie**			
	Mortalität	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Neben-wirkungen**
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)	●			
Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)	●	●		
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)		●		
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR)		●		
Zeit bis zum Tumoransprechen (Time to Tumor Response, TTR)		●		
EORTC QLQ-C30 – Symptome		●		
EORTC QLQ-C30 – Lebensqualität			●	
EORTC QLQ-HN35		●		
Short Form 36 (SF-36)			●	
Sicherheitsrelevante Endpunkte				●

Quellen: Sun Pharmaceuticals 2017a

DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HN35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Quality of Life Questionnaire; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SF-36: Short Form 36; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt OS ermöglicht eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts Verlängerung des Überlebens (gemäß AM-NutzenV (BMJV 2017)). Damit ist der Endpunkt patientenrelevant.

Operationalisierung

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) beschreibt der Endpunkt OS den Zeitraum ab Randomisierung eines Patienten in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache, oder dem letzten Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war (Sun Pharmaceuticals 2016, 2017a). Die Auswertung der Hauptanalyse des OS wurde auf Basis des primary Efficacy Analysis Sets (pEAS) mittels Kaplan-Meier Methodik dargestellt, inklusive 95 % Konfidenzintervall (KI). Das pEAS ist eine Teilmenge des Full Analysis Sets (FAS) (alle in die Studie randomisierten Patienten) und umfasst die Patienten mit laBCC, die für die Tumorbewertung gemäß modifizierten Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) geeignet waren.

Validität

Das OS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung durchgeführt (BMJV 2012). Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bewertet eine Verlängerung des PFS als relevantes Maß des Nutzens bei Patienten, sofern die Erhebung des PFS z. B. die Erhebung neuer Läsionen oder die Vergrößerung von Läsionen einschließt (EMA 2012c). PFS wurde im vorliegenden Dossier mittels mRECIST- sowie RECIST 1.1-Kriterien erhoben und erfüllt somit die Kriterien der EMA bezüglich der Patientenrelevanz. Diese Einschätzung wird auch von der CHMP Scientific Advisory Group unterstützt, die feststellt, dass eine Korrelation zwischen der Progression der Erkrankung und dem Auftreten von krankheitsbedingten Symptomen gegeben sein kann. Eine Verlängerung des PFS kann folglich als guter Indikator für eine Verzögerung der Verschlechterung der Krankheitssymptomatik angesehen werden (EMA 2012a). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stuft den Endpunkt PFS als klinisch relevant ein, sofern PFS und OS keinen entgegengesetzten Effekt aufweisen (Enzmann 2013).

Die Einschätzung der internationalen Behörden wird durch den Stand der wissenschaftlich-medizinischen Erkenntnis gestützt. Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) handelt es sich beim PFS um einen relevanten klinischen Endpunkt in der palliativen onkologischen Therapie (DGHO 2010). Zu dem Schluss kommen auch Griebsch et al., die anhand einer Datenauswertung von zwei RCT eine Korrelation von PFS und Lebensqualität zeigen konnten (Griebsch 2014). Ein längeres PFS bedeutet somit für den Patienten eine längere Zeit mit besserer Lebensqualität. Laut IQWiG-Methodenpapier 5.0 (IQWiG 2017) wird die HRQoL als direkt patientenrelevante Zielgröße beschrieben.

In Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden sowie dem aktuellen Stand der Erkenntnis wird PFS als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Operationalisierung:

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) beschreibt der Endpunkt PFS den Zeitraum ab Randomisierung eines Patienten in die Studie bis hin zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben oder progressionsfrei waren oder eine zusätzliche Krebsmedikation erhielten, wurden rechts-zensiert. Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS wurde auf Basis des pEAS mittels Kaplan-Meier Methodik dargestellt, inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Erhebung und Bewertung des PFS erfolge in Übereinstimmung mit den EMA-Vorgaben adäquat gemäß mRECIST-Kriterien (EMA 2012b, 2012c).

Validität:

Da der Endpunkt PFS zentral durch ein IRC unter Verwendung der validierten mRECIST-Kriterien zur Bewertung des Fortschreitens der Krankheit ermittelt wird, ist die Erhebung des Endpunktes als valide anzusehen.

Objektive Ansprechrate (ORR) (Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR))

Patientenrelevanz:

Bei laBCCs handelt es sich um lokal invasive Tumore, die vornehmlich an sonnenexponierten Stellen auftreten und eine erhebliche Zerstörung des betroffenen Gewebes zur Folge haben. Insbesondere im Bereich des Gesichts, Kopfs und Halses betroffener Patienten führt laBCC zu schwerwiegenden Entstellungen (Wong 2003). Laut EMA sind für laBCC-Patienten alle Endpunkte relevant, die den dauerhaften bzw. klinisch relevanten Rückgang entstellender Tumore quantifizieren. Ein Rückgang kann dazu führen, dass das Fortschreiten der Krankheit verzögert wird oder dass ein nicht chirurgisch entfernbarer Tumor resezierbar wird. Der zusammengesetzte Endpunkt enthält wesentliche Elemente in Bezug auf die Bewertung des Tumoransprechens wie zum Beispiel die Aufnahme von standardisierten Digitalfotos. Somit wird ORR bei Patienten mit laBCC von der EMA als patientenrelevanter, quantifizierbarer Endpunkt eingestuft. Darüber hinaus empfiehlt die EMA für Phase II-Studien explizit die Erhebung von ORR nach RECIST (EMA 2012b, 2012c). Da im Vergleich zu anderen Tumoren bei laBCC in der Regel nicht zu Spontanremissionen kommt, ist laut EMA die Patientenrelevanz dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität gegeben. Das CHMP führt darüber hinaus aus, dass Ergebnisse zum Endpunkt ORR auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar sind (EMA 2012a).

Der G-BA konstatiert im Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) und basiert seine Entscheidung hauptsächlich auf einem Effekt des ORR. In den tragenden Gründen zum Beschluss führt der G-BA aus: „in der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorläsionen und Ulzerationen, die sich z. T. in deutlich sichtbaren Entstellungen

manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen Komponente einhergehen können, der Endpunkt „objektive Ansprechrate“ (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen“ (G-BA 2016).

ORR wurde in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) in geeigneter Weise operationalisiert, erhoben und bewertet und ist entsprechend als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Operationalisierung:

Die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) setzt sich aus dem kompletten Ansprechen (complete response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR) zusammen. Die Bewertung erfolgte in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf Basis der mRECIST- und RECIST 1.1-Kriterien durch den Prüfarzt oder eine unabhängige Instanz (independent review committee, IRC) Neben der ORR wurden auch die komplette Ansprechrate (complete response rate, CRR) und die partielle Ansprechrate (partial response rate, PRR) untersucht und dargestellt. Die Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts ORR (einschließlich CRR und PRR) basiert auf dem pEAS.

Zusätzlich zu CR, PR und PD wurden außerdem folgende Tumorbewertungen vorgenommen:

- Stabile Erkrankung: weder eine ausreichende Reduktion um als CR oder PR eingestuft zu werden, noch ein ausreichend großer Anstieg um als PD eingestuft zu werden.

- Unbekannt (unknown, UKN): die Progression wurde nicht dokumentiert und eine oder mehrere Läsionen wurden nicht untersucht bzw. wurden mit einer anderen Methode als zur Baseline untersucht.

Da laBCC häufig mit Ulzerationen, Bildung von Zysten und Vernarbungen/Fibrosen einhergeht und sich die Ränder der Läsionen nur schwer abgrenzen lassen, eignen sich die in der BOLT-Studie angewandten weiterentwickelten mRECIST-Kriterien besser als die klassischen RECIST/RECIST 1.1-Kriterien für die Bewertung des Krankheitsansprechens (Eisenhauer 2009; Lencioni 2010; Sun Pharmaceuticals 2017b; Therasse 2000). mRECIST ist ein stringentes multimodales zusammengesetztes Bewertungsinstrument zur Beurteilung des Ansprechens über folgende der Dimensionen (Lencioni 2010):

- Klinischer Tumorbewertung mittels Farbfotographien (zusammengesetzt aus externer Tumorgröße, dem Vorhandensein von Ulzerationen bei Studienbeginn und dem Auftreten neuer Läsionen)

- Radiographische Tumorbewertung mittels Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging, MRI)-Aufnahmen

- Histologische Tumorbiopsien.

Farbfotographien

Auf Fotographien erfolgte die Messung der Läsionen direkt auf den Bildern, wobei die Ränder der Läsion auf der Haut des Patienten nachgezeichnet werden sollten. Gemäß angepasster WHO-Kriterien wurde die Größe der Läsion als Summe der längsten perpendikulären Durchschnitte gemessen (sum of the product of the perpendicular diameters, SPD).

Eine Vergrößerung um mindestens 25 % des SPD gegenüber Baseline wurde als PD gewertet. Eine Verringerung des SPD um mindestens 50 % gegenüber Baseline als PR. Als CR war das komplette Verschwinden der Ziel-Läsion definiert.

Magnetresonanztomographie (MRI)

Die lokal begrenzten/Weichteil-MRI-Bilder des Tumors wurden nach der Aufnahme direkt an das IRC gesendet, welches untersuchte, ob die Bilder sich für die Bewertung des Tumors eigneten. Falls das IRC entschied, dass sich die Bilder für eine Bewertung des Ansprechens des Tumors eignen, sollten alle nachfolgenden Untersuchungen auf MRI und Farbfotographien basieren. Falls die zentrale Instanz entschied, dass sich die MRI-Bilder eines Patienten die Bewertung des Tumors nicht zulassen, wurden in der Folge ausschließlich Farbfotographien herangezogen.

Messungen lokal begrenzter/Weichteil-MRI-Bilder basierten auf den mRECIST- oder RECIST 1.1-Kriterien. Gemessen wurde der längste eindimensionale Querschnitt der Läsion. Bewertungen des Ansprechens basierten auf der Summe der längsten Querschnitte (sum of the longest diameters, SLD). Nach Möglichkeit sollte die Messung an kontrastverstärkten MRI-Bildern erfolgen, wobei die Aufnahmeebene zwischen den Aufnahmen der verschiedenen Zeitpunkte konsistent bleiben sollte.

Um einen validen Vergleich zwischen Tumordaten zu ermöglichen und Uniformität der Untersuchungen des Tumoransprechens sowie der Krankheitsprogression zu gewährleisten, wurden folgende Maßnahmen in allen Studienzentren getroffen:

- Alle Tumorbewertungen eines Patienten wurden durch denselben lokalen Radiologen bzw. Arzt durchgeführt
- Alle Läsionen (Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen), die zur Baseline identifiziert wurden, wurden im Verlauf der Studie gemäß Plan regelmäßig überprüft und bewertet. Falls möglich sollte die gleiche Methodik wie zur Baseline bis zum Ende der Studie angewandt werden.

Eine Vergrößerung um mindestens 20 % (mind. 5 mm) des SLD gegenüber Baseline wurde als Krankheitsprogression (progressive disease, PD) gewertet. Eine Verringerung des SLD um mindestens 30 % gegenüber Baseline als PR. Als CR war das komplette Verschwinden der Ziel-Läsion definiert.

Histologische Proben

Beim Screening sollten Patienten mit zugänglichen laBCC-Läsionen Stanzbiopsien vorlegen, die innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung entnommen wurden. Von Patienten, deren laBCC nicht zugänglich war (z.B. Patienten mit laBCC an anatomisch schwer zugänglichen Stellen), wurde zum Screening eine archivierte Tumorprobe verlangt. Die Tumorbiopsien dienten der histologischen Bestätigung der BCC-Diagnose, der Einordnung des histologischen Subtyps und wurden u.a. für Biomarker-Analysen verwendet. Die histologische Bewertung des Vorliegens von BCC wurde durch ein unabhängiges Auftragsforschungsinstitut durchgeführt (contract research organization, CRO). Darüber hinaus wurde von allen Patienten mit zugänglichen Läsionen Biopsien zur Woche 9 und 17, sowie zum Zeitpunkt der PD und am Ende der Studie (end of trial, EoT) (falls dies nicht dem Zeitpunkt der PD entsprach) entnommen, zum Zweck der

- unabhängigen zentralen Histopathologie und zentralen Biomarkeranalyse.
- Bestätigung des Ausmaßes des Tumoransprechens (Histologische Klärung) durch das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Tumorzellen bei Patienten, bei denen ein CR festgestellt wurde und bei denen Unklarheit über die Beschaffenheit der noch vorhandenen Läsion herrschte (Geschwür, Zyste oder Narbengewebe/Fibrose).
- Bestätigung des Vorhandenseins von Tumorzellen bei Patienten mit bestätigtem PR oder stabiler Erkrankung mit behandlungsbedingten Zysten, Narbenbildung oder Geschwüren.

Mindestens zwei 3 - 4 mm-Stanzbiopsien sollten zur Bestätigung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins von Tumorzellen (d.h. Bestätigung einer CR oder PR, oder wenn das Ansprechen des Tumors unklar war) von Ziel-Läsionen entnommen werden. Biopsien sollten ca. vier Wochen nach der Bestätigung des objektiven Tumoransprechens (d.h. dem Zeitpunkt des MRI bzw. der Farbfotographie) aus einer zentralen Stelle in der Läsion (mind. 3 mm Abstand zu den äußeren Rändern der Läsion) entnommen werden. Biopsien, die zu einem anderen Zweck als der Bestätigung der Erkrankung entnommen wurden (d.h. zu Woche 9, 17, zum Ende der Studie oder bei PD), konnten von jeder repräsentativen Läsion entnommen werden. Alle Biopsien, die während der Studie entnommen wurden, sollten vor der Einnahme der Studienmedikation und nach allen anderen Studienuntersuchungen entnommen werden. Alle Biopsien wurden durch einen unabhängigen zentralen Histopathologen überprüft.

Die Untersuchung des Tumors zur Baseline erfolgte innerhalb eines Zeitraums von ≤ 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. Weitere Bewertungen des Ansprechens erfolgten zu den Wochen 5, 9 und 17 (± drei Tage), anschließend alle acht Wochen (± drei Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± drei Tage), bis eine Krankheitsprogression nachgewiesen wurde, der Patient mit einer neuen anti-neoplastischen Therapie begann, oder Loss to Follow-up, je nachdem was zuerst eintrat.

Für die Bewertung des Ansprechens wurden Ziel-Läsionen bei Patienten definiert. Als Ziel-Läsionen galten solche, deren Größe bewertet mittels MRI oder Farbfotographie mindestens

≥ 10 mm in einer Dimension betrug. Läsionen, die in der Vergangenheit mittels RT behandelt wurden, waren ausgeschlossen (nicht-Ziel-Läsionen), mit Ausnahme von Läsionen, die seit der letzten Bestrahlung eine deutliche Progression aufwiesen, die als Ziel-Läsionen in Frage kamen.

Die Bewertung einer Ziel-Läsion nach mRECIST erfolgte auf Grundlage des Schemas in Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: Bewertung der Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen für MRI und Farbfotographie

Ziel-Läsion	**Nicht-Ziel-Läsion**	**Neue Läsion**	**Gesamtbewertung der Läsion**
CR	CR	Nein	CR[1]
CR	nicht-CR/nicht-PD	Nein	PR
CR; PR; stabile Erkrankung	UNK	Nein	UNK
PR	nicht-PD und nicht UNK	Nein	PR[1]
Stabile Erkrankung	nicht-PD und nicht UNK	Nein	SD[1, 2]
UNK	nicht-PD oder UNK	Nein	UNK[1]
PD	Beliebig	Ja oder Nein	PD
Beliebig	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig	Beliebig	Ja	PD

[1]trifft zu, auch wenn zur Baseline keine nicht-Ziel-Läsionen identifiziert werden konnten.
[2]Falls ein bestätigtes PR bereits zuvor festgestellt werden konnte, werden solche Bewertungen als PR bewertet.
CR: komplettes Ansprechen ; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; UKN: unbekannt
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2016, 2017a

Der Kompositendpunkt OR wurde auf Grundlage von MRI, Farbfotographie und histopathologischem Befund nach mRECIST bewertet und gemäß Schema in Tabelle 4-13 Schema ausgewertet.

Tabelle 4-13: Bewertung des objektiven Ansprechens gemäß mRECIST

MRI	**Fotographie**	**Histologie**	**OR**
CR	CR	Negativ	CR
	PR (nur Narben/Fibrose) oder stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)		
	NA[1]		
NA[2]	CR	Negativ	CR
	PR (nur Narben/Fibrose) oder stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)		

MRI	**Fotographie**	**Histologie**	**OR**
PR	CR	Negativ	PR
	PR (nur Narben/Fibrose) oder stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)		
stabile Erkrankung	CR	Negativ	PR
	PR (nur Narben/Fibrose) oder stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)		
CR	CR	Positiv oder UNK	PR
	PR	Beliebig	
	PR (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
	NA[1]	Positiv oder UNK	
PR	CR	Positiv oder UNK	
	PR	Beliebig	
	PR (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
	NA[1]	Beliebig	
stabile Erkrankung	CR	Positiv oder UNK	
	PR	Beliebig	
	PR (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
NA[2]	CR	Positiv oder UNK	
	PR	Beliebig	
	PR (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
CR	stabile Erkrankung	Beliebig	stabile Erkrankung
	stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
PR	stabile Erkrankung	Beliebig	
	stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
stabile Erkrankung	stabile Erkrankung	Beliebig	
	stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
	NA[1]	Beliebig	
NA[2]	stabile Erkrankung	Beliebig	
	stabile Erkrankung (nur Narben/Fibrose)	Positiv oder UNK	
Beliebig (außer PD)	UNK[3]	Beliebig	UNK
UNK[3]	Beliebig (außer PD)		
PD	Beliebig	Beliebig	PD
Beliebig	PD		

MRI	Fotographie	Histologie	OR
[1]Fotographische Bewertung der Erkrankung zu Baseline war nicht möglich (einschließlich Szenarien bei denen kein Foto vorlag). [2]Bewertung der Erkrankung mittels MRI-Scan zu Baseline nicht möglich (einschließlich Szenarien bei denen kein MRIScan vorlag). [3]Aufgrund fehlender Untersuchungen oder anderer Gründe nach Baseline, während die Erkrankung zu Baseline fotographisch ausgewertet werden konnte. CR: komplettes Ansprechen ; MRI: Magnetresonanztomographie; OR: objektives Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; UNK: unbekannt Quelle: Sun Pharmaceuticals 2016, 2017a			

Validität:

Die Endpunkte ORR, CRR und PRR wurden zentral durch ein IRC sowie durch den Prüfarzt unter Verwendung der validierten mRECIST- und RECIST 1.1-Kriterien zur Bewertung des Fortschreitens der Krankheit ermittelt. Der G-BA erkennt im Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 die Validität des Endpunkts ORR an und spricht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib auf Grundlage von ORR aus. Die Validität des Endpunkts ist somit gegeben.

Dauer des Gesamtansprechens (DoR)

Patientenrelevanz:

Die Dauer des Gesamtansprechens (duration of overall response, DoR) ist ein Maß für den Zeitraum, den das Ansprechen (OR) auf eine Therapie mit Sonidegib anhält. Die Verzögerung der Krankheitsprogression bzw. die Remission der Erkrankung sind von unmittelbarere Bedeutung für den Patienten, da sie entweder direkt mit einem Rückgang von Symptomen verbunden sind, oder eine Verschlechterung von Symptomen hinauszögern. Da es sich beim OR um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist auch der Endpunkt DoR von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Für die Ermittlung der DoR werden nur Patienten berücksichtigt, die ein OR auf die Therapie mit Sonidegib zeigten (CR oder PR), bewertet nach mRECIST oder RECIST 1.1 durch ein IRC oder den Prüfarzt. Die DoR entspricht der Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis hin zur ersten PD oder bis zum Tod aufgrund der Krebserkrankung und wurde analog zu OR ermittelt. Falls die Erkrankung nicht fortgeschritten war und der Patient auch keine weiteren antineoplastischen Therapien erhalten hatte, wurde der Patient zur letzten Messung zensiert. Falls der Patient eine zusätzliche antineoplastische Therapie erhielt, wurde der letzte gemessene Zeitpunkt vor Beginn der Therapie herangezogen. Die Hauptanalyse des Endpunkts DoR basiert auf dem pEAS.

Validität:

Der Endpunkt wurde zentral durch ein IRC oder den Prüfarzt unter Verwendung der validierten mRECIST- oder RECIST 1.1-Kriterien zur Bewertung des Fortschreitens der Krankheit ermittelt. Da es sich um ein Maß für den Zeitraum der OR handelt und OR als valide einzustufen ist, ist auch die Validität der DoR als gegeben anzusehen.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR)

Patientenrelevanz:

Die Zeit bis zum Tumoransprechen (time to tumor response, TTR) ist ein Maß für den Zeitraum bis zum Ansprechen (OR) auf eine Therapie mit Sonidegib. Da ein Ansprechen auf die Therapie mit einem Rückgang von Symptomen der Erkrankung einhergeht, ist TTR von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Da es sich beim OR um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist auch der Endpunkt TTR von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Die TTR ist definiert als Zeit seit dem Einschluss in die Studie bis zum Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens (OR) des Tumors (CR oder PR) bewertet nach mRECIST oder RECIST 1.1 durch ein IRC oder den Prüfarzt. Die Hauptanalyse des Endpunkts TTR basiert auf dem pEAS.

Validität:

Der Endpunkt wurde zentral durch ein IRC unter Verwendung der validierten mRECIST- oder RECIST 1.1-Kriterien zur Bewertung des Fortschreitens der Krankheit ermittelt und ist somit als valide anzusehen. Da es sich um ein Maß für den Zeitraum bis zum OR handelt und OR als valide einzustufen ist, ist auch die Validität des TTR als gegeben anzusehen.

EORTC QLQ-C30 – Symptome und EORTC QLQ-H&N35

Patientenrelevanz:

In der BOLT-Studie wurde Morbidität unter anderem über die Erfassung von Symptomen mittels patientenberichteter Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) untersucht. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln (EMA 2016), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (G-BA 2012, 2015a, 2015b).

Operationalisierung:

<u>EORTC QLQ-C30 – Symptome</u>

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale

Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten (Aaronson 1993). Für den Endpunkt Morbidität werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerz
- Atemnot
- Insomnie
- Appetitlosigkeit
- Obstipation
- Diarrhö

Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

EORTC QLQ-H&N35

Der EORTC H&N35-Fragebogen umfasst insgesamt 35 Einzelfragen. 30 der 35 Einzelfragen ergeben sieben Symptomskalen, die Folgendes untersuchen:

- Schmerzen
- Schlucken
- Sprechen
- Sinne (Schmecken und Riechen)
- Sprache
- Soziales Essen
- Soziale Kontakte und Sexualität

Darüber hinaus enthält der EORTC QLQ-H&N35 fünf allgemeine Fragen zur Verwendung von Schmerzmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Ernährungssonden und dem Gewicht.

Die Antworten zu den Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die allgemeinen Fragen wurden mit „Nein“ oder „Ja“ beantwortet, wobei den Antworten jeweils ein Zahlenwert zugeordnet wurde („Nein“=1, „Ja“=2). Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

Im vorliegenden Dossier wurden für die PRO EORTC QLQ-C30 - Symptome und EORTC QLQ-H&N35 Responderanalysen und der Verlauf dargestellt. Die Responderanalysen basierten auf dem Anteil der Patienten mit einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte von Baseline bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (18-Monats-Datenschnitt). Dabei wurden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte der einzelnen Symptomskalen beschreiben. Der Verlauf zeigte die Veränderung ab Baseline.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im pEAS bzw. FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt hatten, dividiert durch alle Patienten im pEAS bzw. FAS. Die Hauptanalyse der PRO basiert auf dem pEAS.

Die Erhebungen mithilfe der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-H&N35-Fragebögen fanden am ersten Tag der Studienbehandlung, in Woche 9 (± drei Tage), anschließend alle acht Wochen (± drei Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± drei Tage), bis zum Ende der Studie statt.

Validität:

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist als validiertes Messinstrument bei Krebspatienten durch den G-BA anerkannt (EMA 2016; G-BA 2012, 2013; IQWiG 2013) und somit als valide anzusehen. Der verwendete klinisch relevante Schwellenwert (minimally important difference, MID) von zehn Punkten zur Berechnung von Responderanalysen wurde spezifisch für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 abgeleitet (Cocks 2011; Osoba 1998; Zikos 2012), in früheren Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013) und wird in klinischen Studien herangezogen (Aaronson 1993; Mehta 2012).

Die Validität des EORTC H&N35 wurde in einer Reihe von Studien untersucht, die in dem Fragebogen ein valides krankheitsspezifisches Instrument für die Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Tumoren an Kopf und Hals sehen (Bjordal 2000; Sherman 2000).

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)

Patientenrelevanz:

Dem IQWiG folgend ist die HRQoL eine direkt patientenrelevante Zielgröße (IQWiG 2017). Die HRQoL wurde mit den PRO-Fragebögen EORTC QLQ-C30 und SF-36 erhoben. PRO-Fragebögen ermöglichen ein besseres Verständnis von der Krankheit, der Behandlung und

möglichen Einflussfaktoren. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln, sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (EMA 2016).

EORTC QLQ-C30 - Lebensqualität

Operationalisierung:

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens herangezogen:

- Körperliche Funktion
- Kognitive Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Rollenfunktion
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Antworten zum allgemeinen Gesundheitszustand wurden von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet skaliert. Die Antworten zu den Funktionsskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt.

Im vorliegenden Dossier wurden für den PRO EORTC QLQ-C30 Responderanalysen und der Verlauf dargestellt. Die Responderanalysen basierten auf dem Anteil der Patienten mit einer Abnahme des Scores um zehn Punkte von Baseline bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (18-Monats-Datenschnitt). Dabei wurden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Abnahme des Scores um zehn Punkte des allgemeinen Gesundheitszustands und der einzelnen Funktionsskalen beschreiben. Der Verlauf zeigte die Veränderung ab Baseline.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im pEAS bzw. FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch alle Patienten im pEAS bzw. FAS. Die Hauptanalyse der PRO basiert auf dem pEAS.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 – Fragebogen fand am ersten Tag der Studienbehandlung, in Woche 9 (± drei Tage), anschließend alle acht Wochen (± drei Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± drei Tage), bis zum Ende der Studie statt.

Validität:

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein validiertes Messinstrument zur Messung der Lebensqualität bei Krebspatienten (siehe Abschnitt Validität der Morbiditätsendpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC H&N35).

SF-36

Operationalisierung:

Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ware, Jr. 1992). Der SF-36 umfasst 36 Fragen die sich in acht Subskalen gliedern, aus denen zwei Summenscores berechnet werden können. Der Physische Summenscore (Physical Component Summary, PCS) schließt die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In den Psychischen Summenscore (Mental Component Summary, MCS) fließen wiederum die Subskalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Jeder der acht Subskalen liegt eine Bewertung auf einer Skala von 0–100 zugrunde. Der Wert „100“ ist dem besten Gesundheitszustand in der entsprechenden Kategorie zugeordnet (Ware, Jr. 2000). Als MID wurde eine Veränderung des SF-36 um ≥ 5 Punkte herangezogen (Shikiar 2006).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des SF-36-Fragebogens fand am ersten Tag der Studienbehandlung, anschließend alle 16 Wochen (± drei Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 24 Wochen (± drei Tage), bis zum Ende der Studie statt.

Der SF-36-Fragebogen wird im vorliegenden Dossier anhand von Responder-Analysen untersucht. Dabei werden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um fünf Punkte des PCS und MCS beschreiben. Der Verlauf zeigte die Veränderung ab Baseline.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im pEAS bzw. FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch alle Patienten im pEAS bzw. FAS. Die Hauptanalyse der PRO basiert auf dem pEAS.

Validität:

Die Validität und Reliabilität des SF-36 für Patienten mit Tumoren wurde für eine Reihe verschiedener Tumore mehrfach in Studien belegt (Bunevicius 2017). Die Validität des Schwellenwertes von ≥ 5 Punkten für die Komponenten PCS und MCS wurde belegt (Kosinski 2000; Shikiar 2006).

Sicherheitsrelevante Endpunkte:

Patientenrelevanz:

Da sich unerwünschte Ereignisse (UE) direkt auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken, werden sie gemäß VerfO des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant bewertet (BMJV 2017; G-BA 2017b).

Operationalisierung:

Die UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 eingruppiert und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 19.0 kodiert. Es wurden alle UEs aufgenommen, die nach der ersten und nicht später als 30 Tage nach der letzten Einnahme von Sonidegib aufgetreten sind bzw. sich verschlechtert haben. Im vorliegenden Dossier bezieht sich UE auf UE nach Therapiebeginn. Alle anderen UEs wurden separat gelistet. UE, die während der Behandlung mit Sonidegib aufgetreten sind und die vom Prüfarzt als therapiebedingt eingestuft worden sind, wurden als therapiebedingt bezeichnet. UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation. Es wurden alle UEs dargestellt, für die in der Fachinformation eine Häufigkeit von ≥ 10 % auftraten. Folgende sicherheitsrelevante Endpunkte wurden dargestellt:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE CTCAE Grad ≥ 3
- UE CTCAE Grad 3 und 4
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- Fatale UE
- UE nach preferred term (PT)
- UE von besonderem Interesse (UE of special interest, UESI)

Die Auswertungen erfolgten im Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set, SAS).

Validität:

Die gesamte Studie wurde gemäß der GCP-Verordnungen durchgeführt. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee überprüfte regelmäßig, ob die Ärzte und das Personal sich an die Vorgaben der GCP hielten. Laut GCP müssen UEs objektiv erfasst werden, wodurch eine

subjektive Interpretation ausgeschlossen und Validität angenommen werden kann (BMJV 2012).

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[4] 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 kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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[6] 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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine Studie mit Sonidegib 200 mg für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden im vorliegenden Dossier Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Beurteilung der laBCC-Läsionen, die ein Bestandteil der Endpunkte ORR, CRR, PRR, DoR, PFS und TTR ist, wurde in der Hauptanalyse durch ein IRC auf Basis der mRECIST-Kriterien operationalisiert. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der der Einfluss einer Beurteilung der laBCC-Läsionen durch den Prüfarzt auf die Ergebnisse der Endpunkte untersucht werden sollte, jeweils für die Bewertung nach mRECIST und RECIST 1.1. Die Auswertung für diese Analysen erfolgte auf Basis des pEAS.

Darüber hinaus wurden Auswertungen für die Prüfarztbewertung gemäß RECIST 1.1 der Endpunkte PFS, ORR, DoR, TTR und die PRO auf Basis des FAS dargestellt sowie die Auswertung des OS auf Basis des FAS.

Tabelle 4-14: Übersicht über die im Dossier dargestellten Analysen der Endpunkte aus der BOLT-Studie

Studienendpunkt	**Hauptanalyse** Datenschnitte 30 und 42 Monate (48 bzw. 60 Monate nach Studienbeginn)	**Sensitivitätsanalyse(n)** Datenschnitte 30 und 42 Monate (48 bzw. 60 Monate nach Studienbeginn)		
OS	pEAS	FAS		
PFS	pEAS mRECIST zentraler Review	pEAS mRECIST Prüfarzt	pEAS RECIST 1.1 Prüfarzt	FAS RECIST 1.1 Prüfarzt
ORR				
DoR				
TTR				
EORTC QLQ-C30 – Symptome[a]	pEAS	FAS		
EORTC QLQ-C30 – Lebensqualität[a]				
EORTC QLQ-HN35[a]				
SF-36[a]				
Sicherheitsrelevante Endpunkte	SAS	Nicht zutreffend		

Quellen: Sun Pharmaceuticals 2017a

a: die Auswertung der PRO basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen.

DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HN35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Quality of Life Questionnaire; FAS: Full Analysis Set; (m)RECIST: (Modified) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); pEAS: Primary Efficacy Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PRO: patientenberichteter Endpunkt; SAS: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SF-36: Short Form 36; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)

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.

Das Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Um den Behandlungseffekt von spezifischen Charakteristika der Zielpopulation zu untersuchen, wurden die folgenden Subgruppen betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Histologische Subtypen für Patienten mit laBCC (nicht-aggressive, aggressive Krankheit)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status
  - 0, 1, 2
  - 0, ≥ 1
- Geschlecht (Mann, Frau)

- Ethnie (Kaukasier, Andere)
- Geografische Region
    - USA, nicht-USA
    - Australien, Europa, Nordamerika

Die genannten Subgruppen waren per Protokoll präspezifiziert. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde, sowie auf prädefinierte (prognostische und patientendemografische) Merkmale und das Einnehmen von Begleitmedikation.

Für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Endpunkte waren in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) zu Sonidegib nur für den Endpunkt ORR Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Im Dossier erfolgten darüber hinaus post-hoc-Analysen zu allen präspezifizierten Subgruppen für alle weiteren im Dossier dargestellten Endpunkte.

Da die Studie CLDE225A2201 (BOLT) keinen Kontrollarm besitzt, kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt somit rein deskriptiv anhand von Forest Plots (95 %-KI) bzw. im Fall von Überlebenszeitendpunkten tabellarisch. Ein Subgruppeneffekt liegt vor und wird beschrieben, wenn die Konfidenzintervalle nicht überlappen (IQWiG 2017). Bei mehr als zwei Subgruppen darf das Konfidenzintervall mit keiner anderen Gruppe überlappen.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen.

Historischer Vergleich

Historische Vergleiche (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2) lagen für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) für folgende Endpunkte als Ereignisraten vor, sodass Subgruppenanalysen berechnet werden konnten:

- ORR
- Sicherheitsrelevante Endpunkte
    - UE
    - SUE
    - UE mit CTCAE Grad 3 und 4

- UE die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-15: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen im historischen Vergleich

Merkmal	**Subgruppen**
Alter	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männer; Frauen
ECOG-Performance-Status	0; 1; 2

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[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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.

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

4.2.5.6.1 Indirekter Vergleich

Da für Sonidegib keine vergleichenden Studien vorlagen, wurde kein adjustierter indirekter Vergleich gerechnet.

4.2.5.6.2 Historischer Vergleich

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie für Sonidegib (BOLT-Studie) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der ZVT wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf diesem historischen Vergleich. Zur Identifizierung von Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten in der untersuchten Indikation evaluiert wurde, wurde eine

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

systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3). Berücksichtigt wurden nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA 2017a) Studien mit Vismodegib.

Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in den Tabellen Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, FAS, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, FAS, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich.

Nachfolgend werden die wesentlichen methodischen Aspekte beschrieben, die dem historischen Vergleich zugrunde liegen.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Statistische Modelle

OS und PFS

Für die Vismodegib-Studie ERIVANCE lagen keine Kaplan-Meier-Plots vor, sodass es nicht möglich war, die Daten aus den Graphiken zu reproduzieren, um mit den so generierten Daten eine Überlebenszeitenanalyse durchführen zu können.

Für den Vergleich wurden für OS und PFS die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib und Vismodegib verwendet, um relative Risiken und Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervallen für den Vergleich zu berechnen.

Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Meta-Analysen berechnet.

ORR

Für den Vergleich wurden die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib und Vismodegib verwendet, um relative Risiken (RR) und Odds Ratios (OR) mit 95 %-KI für den Vergleich zu berechnen.

Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Metaanalysen berechnet.

DoR und TTR

Für die Endpunkte DoR und TTR lagen in der Vismodegib-Studie ERIVANCE nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

PRO

Für die PRO lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor. Für Vismodegib wurde in der Studie ERIVANCE der Fragebogen SF-36 in der Standardversion verwendet. In der BOLT-Studie wurde dagegen der SF-36 für den akuten Zeitraum (eine Woche statt vier Wochen) verwendet. Die Ergebnisse sind daher nicht vergleichbar. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Für den historischen Vergleich wurden die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib und Vismodegib verwendet, um RR und OR mit 95 %-KI für den historischen Vergleich zu berechnen.

Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Meta-Analysen berechnet.

Prüfung auf Homogenität

Eine Prüfung auf Homogenität konnte nicht durchgeführt werden, da keine paarweisen Vergleiche vorlagen.

Prüfung auf Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Eine Prüfung auf Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche vorlagen.

Code des Computerprogramms

Für die Durchführung der Analysen wurde die Software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) für die Berechnung der RR und OR verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 hinterlegt.

Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Datenschnitt vom 8. Juli 2016 (60 Monate nach Studienbeginn der CLDE225A2201 (BOLT, FAS) gegen den Datenschnitt vom 30. Mai 2013 der Studie SHH4476g (ERIVANCE) verglichen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-16 entsprechen dem Stand vom: 15.12.2017.

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

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

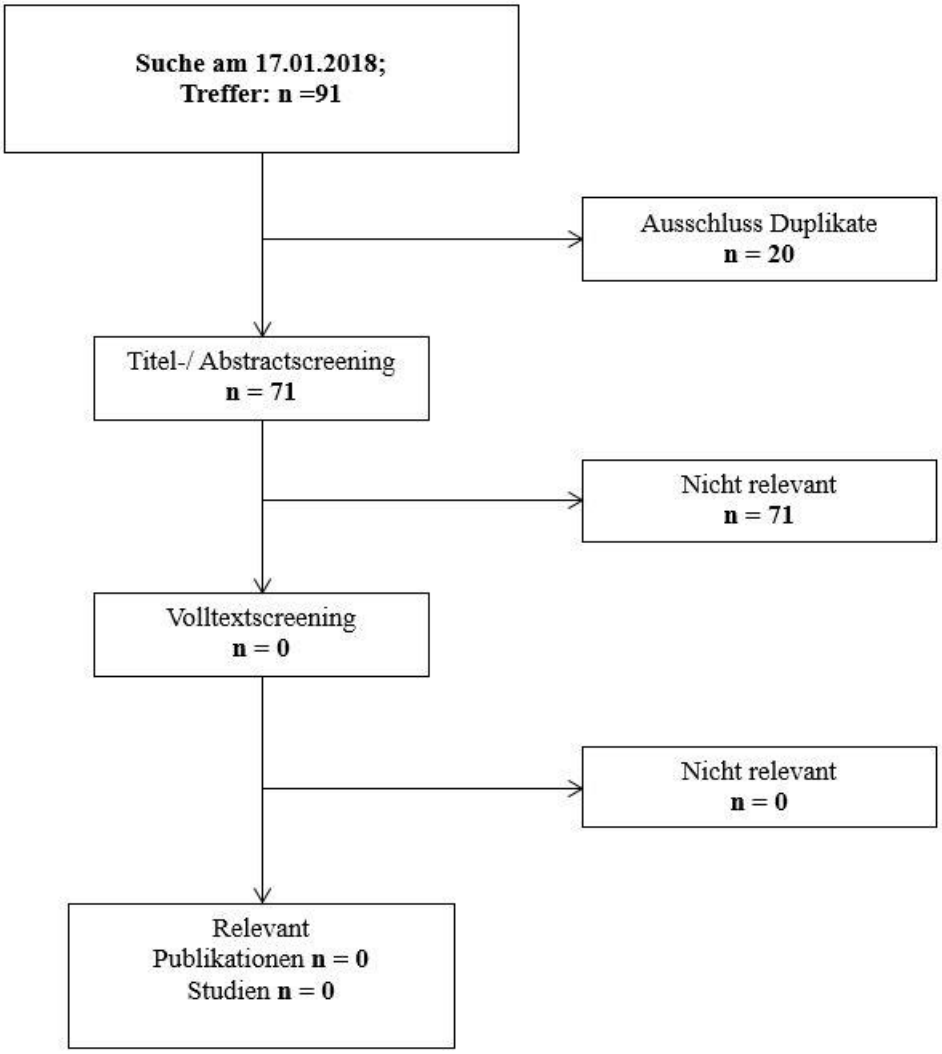


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17.01.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sonidegib ergab 91 Treffer, unter denen sich 20 Duplikate befanden. Die weiteren 71 Treffer wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen

(Tabelle 4-7). Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet, da alle Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen werden konnten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es konnten keine RCT für Sonidegib im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-18 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 07.12.2017 durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnte keine RCT im Rahmen der Suchen identifiziert werden, welche zu dem relevanten Anwendungsgebiet von Sonidegib 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.

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	-

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	-

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und***

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, 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 4-33: 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**
Nicht zutreffend	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-33 entsprechen dem Stand vom: 15.12.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: 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**
Nicht zutreffend	

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.

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

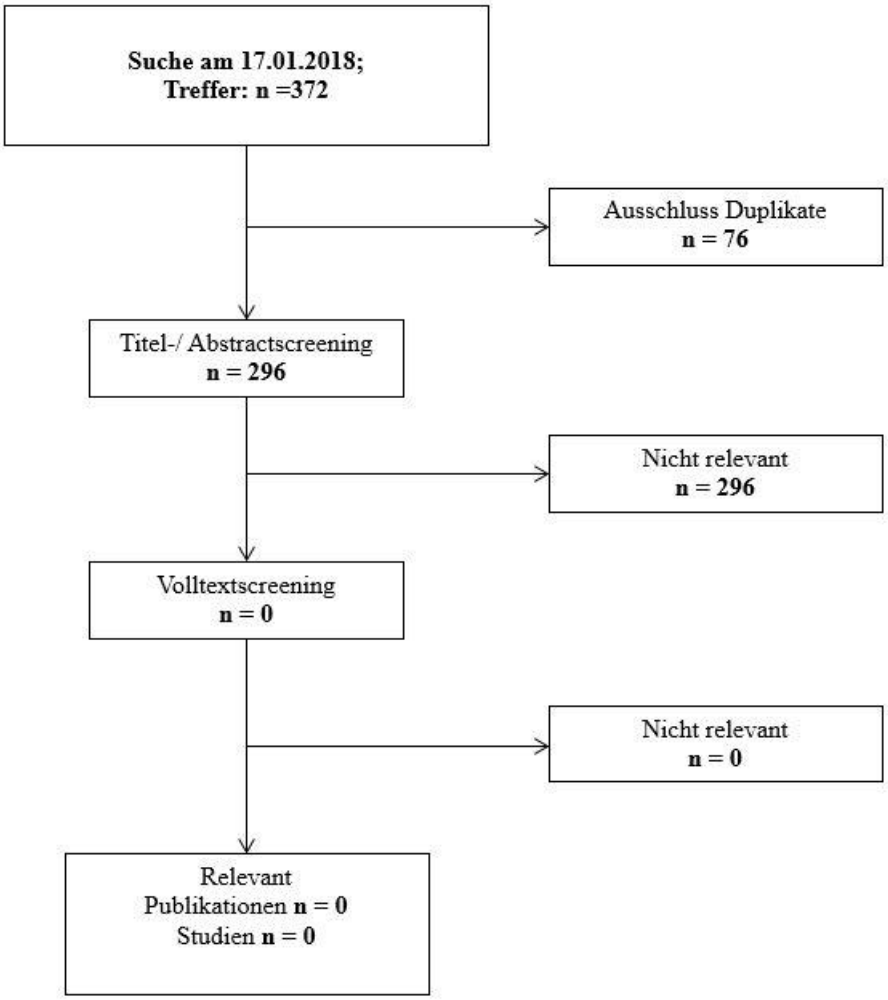


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17.01.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sonidegib ergab 372 Treffer, unter denen sich 76 Duplikate befanden. Die weiteren 296 Treffer wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (Tabelle 4-8). Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet, da alle Treffer in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen werden konnten.

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 4-33) 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 4-35: 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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es konnten keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für Sonidegib im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-35 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 07.12.2017 durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

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 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) 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 4-36: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
nicht randomisierte vergleichende Studien						
Es konnten keinen nicht randomisierten vergleichenden Studien im Rahmen der Suchen identifiziert werden, welche zu dem relevanten Anwendungsgebiet von Sonidegib in die Nutzenbewertung hätten 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.

4.3.2.2.2 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.***

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 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 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	-

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CLDE225A1102	nein	ja	abgeschlossen	19 Wochen	Sonidegib (LDE225) - Arm 1 200 mg

Studie	**Zu-lassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
					- Arm 2 400 mg - Arm 3 800 mg
CLDE225A2108	nein	ja	abgeschlossen	101 Tage	Sonidegib (LDE225) - Arm 1 LDE225 - Arm 2 LDE225+ketoconazole - Arm 3 LDE225+ rifampicin
CLDE225A2110	nein	ja	abgeschlossen	137 Tage	Sonidegib (LDE225), M48 (LGE899) - Orale Dosis von 800 mg [14C] LDE225 und einer zugehörigen Dosis Radioaktivität von 74 kBq (2.0 µCi)
CLDE225A2114	nein	ja	abgeschlossen	440 Tage	Sonidegib (LDE225) - Variante T Form von LDE225 im Vergleich zu Variante C Form von LDE225 mit 200 mg und 800 mg - Variante T Form von LDE225 im Vergleich zu Variante C, T und Ts Form von LDE225 mit 200 mg - Variante Ts Form von LDE225 im Vergleich zu Variante C Form von LDE225 mit 200 mg - Variante C Form von LDE225 mit 800 mg nach einem fettigen Essen im Vergleich zu Fasten - Variante P Form von LDE225 mit 600 mg zu Variante C Form von LDE225 mit 800 mg - Variante P Form von LDE225 mit 1200 mg zu Variante C Form von LDE225 mit 1.200 mg

Studie	Zu-lassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					- Variante T Form von LDE225 mit 1.200 mg zu Variante C Form von LDE225 mit 800 mg - Variante T Form von LDE225 mit 1.400 mg zu Variante C Form von LDE225 mit 800 mg
CLDE225A2201 (BOLT) NCT01327053 EudraCT 2010-022629-14	ja	ja	laufend	2 Jahre	Sonidegib (LDE225) - Arm 1: 1 Hartkapsel 200 mg LDE225 + 3 Hartkapseln Placebo - Arm 2: 800 mg LDE225 (4 Hartkapseln 200 mg)
CLDE225B2209 NCT01350115 EudraCT 2010-023819-34	nein	ja	abgeschlossen	76 Wochen	Sonidegib (LDE225) - Arm 1 400 mg LDE225 - Arm 2 Placebo einmal täglich (doppelblind)
CLDE225X1101 NCT01208831	nein	ja	abgeschlossen	3 Jahre	Sonidegib (LDE225) - Arm 1 50 mg - Arm 2 100 mg - Arm 3 250 mg pro Tag
CLDE225X2101 NCT00880308	nein	ja	abgeschlossen	4 Jahre und 4 Monate	Sonidegib (LDE225) - Arm 1 100 mg - Arm 2 200 mg - Arm 3 400 mg - Arm 4 800 mg - Arm 5 1.000 mg - Arm 6 1.500 mg - Arm 7 3.000 mg pro Tag - Arm 8 250 mg - Arm 9 400 mg - Arm 10 750 mg zweimal pro Tag

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 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.

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), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen“ (EMA 2015) geplant, laufend oder durchgeführt worden sind.

Die Informationen in Tabelle 4-43 entsprechen dem Stand vom: 15.12.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-43 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: 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**
CLDE225A1102	Ausschlusskriterium 1: Es wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht.
CLDE225A2108	Ausschlusskriterium 1: Es wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht.
CLDE225A2110	Ausschlusskriterium 1: Es wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht.
CLDE225A2114	Ausschlusskriterium 1: Es wurde eine abweichende Patientenpopulation untersucht.
CLDE225B2209 NCT01350115 EudraCT 2010-023819-34	Ausschlusskriterium 2: Es wurde eine abweichende Dosierung verwendet (400 mg).
CLDE225X1101 NCT01208831	Ausschlusskriterium 2: Es wurde eine abweichende Dosierung verwendet (400 mg und 600 mg).
CLDE225X2101 NCT00880308	Ausschlusskriterium 4: Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt aus Abschnitt 4.2.5.2 untersucht.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Nachfolgend sind die Flussdiagramme für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Sonidegib (Abbildung 4-3) sowie für die Recherche nach Evidenz zur ZVT Vismodegib oder BSC (Abbildung 4-4) dargestellt.

Bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

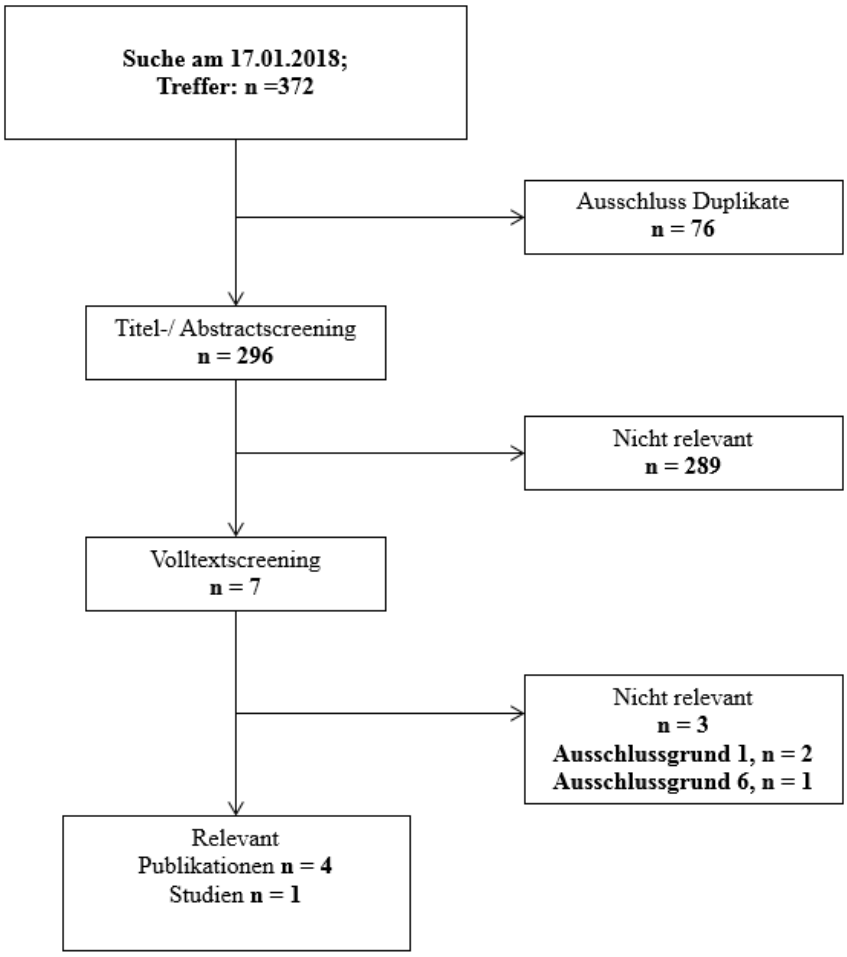


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17.01.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sonidegib ergab 372 Treffer, unter denen sich 76 Duplikate befanden. Weitere 289 Treffer wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (Tabelle 4-7). Es wurden sieben Publikationen im Volltext gesichtet. Zwei Publikationen wurden gemäß Ausschlusskriterium 1 ausgeschlossen, eine Publikation gemäß Ausschlusskriterium 6. Die übrigen vier Publikationen zur Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurden als relevant erachtet (Dummer 2016; Lear 2017; Migden 2015; Wahid 2017).

Bibliografische Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC

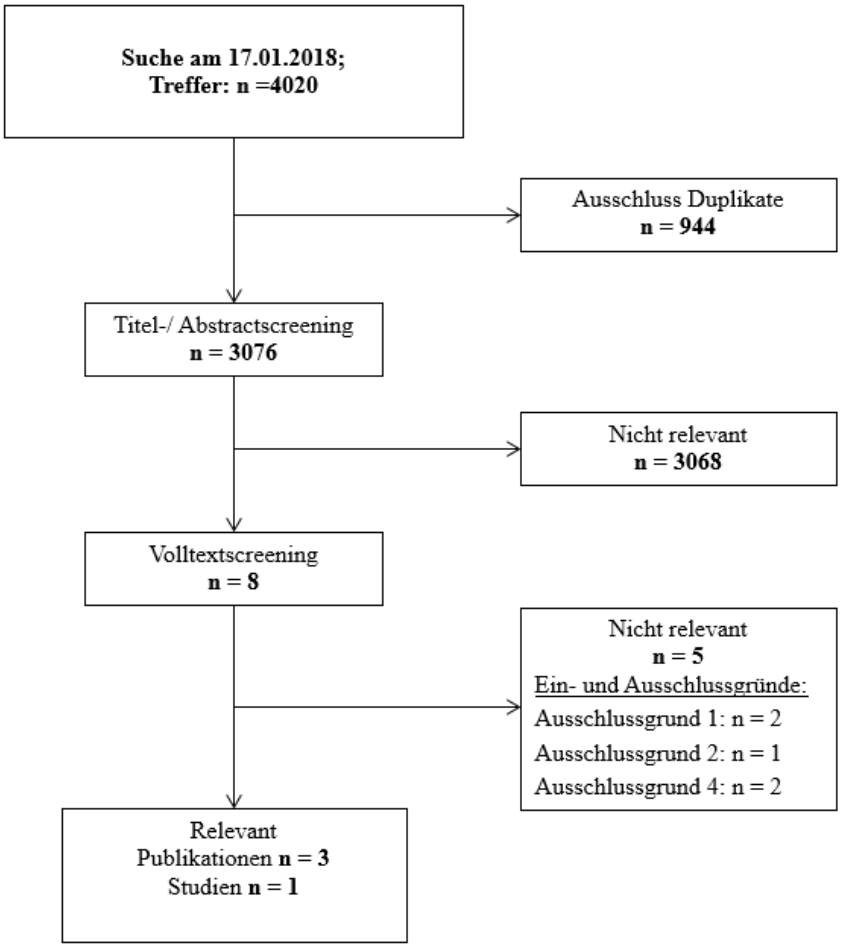


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC wurde am 17.01.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC ergab 4020 Treffer, unter denen sich 944 Duplikate befanden. 3068 Treffer wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien in der Titel-/Abstractdurchsicht ausgeschlossen (Tabelle 4-7). Es wurden acht Publikationen im Volltext gesichtet. Zwei der acht Publikationen wurden gemäß Ausschlusskriterium 1 ausgeschlossen, eine gemäß Ausschlusskriterium 2 und zwei gemäß Ausschlusskriterium 4. Die übrigen drei Publikationen zur Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden als relevant erachtet (Sekulic 2012; Sekulic 2015; Sekulic 2017).

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 4-43) 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 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CLDE225A 2201 (BOLT) NCT01327053 EudraCT 2010-022629-14	ClinicalTrialsGOV 2017; Pharmnet. Bund 0000b; WHO ICTRP 2015, 2017a	ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EudraCT 2010-022629-14	ClinicalTrialsGOV 2015; EU-Clinical Trials Register 0000; Pharmnet. Bund 0000a; WHO ICTRP 2014, 2017b	nein	Ja	abgeschlossen
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 4-45 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-53 und Tabelle 4-46 zugrundeliegenden Recherchen wurden am 07.12.2017 und 29.11.2017 durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien aus der Studienregisterrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D angeführt.

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, 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 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT Vismodegib oder BSC

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
CLDE225A2201 (BOLT) NCT01327053 EudraCT 2010-022629-14	ja	ja	nein	ja (Sun Pharmaceuticals 2017a)	ja (ClinicalTrialsGOV 2017; Pharmnet. Bund 0000b; WHO ICTRP 2017a)	ja (Dummer 2016; Lear 2017; Migden 2015; Wahid 2017)
Studien – weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC						
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EudraCT 2010-022629-14	nein	nein	ja	nein	ja (ClinicalTrialsGOV 2015; EU-Clinical Trials Register 0000; Pharmnet. Bund 0000a; WHO ICTRP 2014, 2017b)	Ja (Sekulic 2012; Sekulic 2015; Sekulic 2017)

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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – 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.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CLDE225A2201 (BOLT)	Phase II Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, nicht-vergleichend, adaptiv	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine Strahlen-therapie nicht in Frage kommen, oder mBCC.	Sonidegib 200 mg (n=79) Sonidegib 800 mg (n=151)	Behandlung 182 Wochen (42 Monate) Nachbeobachtung: 30 Tage Datenschnitte: sechs Monate (06/2013) 12 Monate (12/2013) 18 Monate (07/2014) 30 Monate (07/2015) 42 Monate (07/2016)	58 Zentren in 12 Ländern Australien, Nordamerika (USA, Kanada), Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Spanien, Schweiz, Großbritannien) Studienzeitraum: 07/2011-07/2016	**Primärer Endpunkt:** • Objektive Ansprechrate (ORR) unabhängige Bewertung durch IRC: - Komplette Ansprechrate (CRR) - Partielle Ansprechrate (PRR) **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** • Dauer des Ansprechens (DoR) • Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • Morbidität: - EORTC QLQ-C30 (Symptome) • Lebensqualität: - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - EORTC QLQ-H&N35 - SF-36

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Sicherheitsrelevanter Endpunkt: - UE - SUE - UE mit CTCAE Grad 3 oder höher - UE, die zum Therapieabbruch führten - Fatale UE - UE von besonderem Interesse
SHH4476g (ERIVANCE)	Phase II Einarmig, offen, nicht-kontrolliert Beendete Studie	Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem (smBCC) Basalzellkarzinom Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0 - 2 Lebenserwartung > 12 Wochen	104 Patienten 33 smBCC, 71 laBCC Alle Patienten erhalten Vismodegib	Studienbeginn: 10. Februar 2009 Final-konfir-matorischer Daten-schnitt 26. November 2010 Datenschnitte 26. Mai 2011, 28. November 2011, 29. Mai 2012 und 29. November 2012 Studienende (30-Monats Datenschnitt, 30. Mai 2013)	31 Studienzentren in 6 Ländern Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, USA Studienzeitraum 02/2009-05/2013	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR; unabhängige Bewertung durch IRF) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Lebensqualität (SF-36) UE
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016						

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
C30: Core 30 Fragebogen; CRR: Komplette Ansprechrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EKG: Elektrokardiografie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H&N35: head and neck 35 Fragebogen; IRC/IRF: unabhängige Bewertung (independent review comittee/facility); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreie Überlebensrate; QLQ: Quality of Life Questionnaire; SF-36: Short Form 36; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; SUE Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – klinische Studien in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sonidedgib 1**	**Sonidegib 2**	**Vismodegib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlung-scharakteristika*** *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
CLDE225A2201 (BOLT)	Sonidegib 200 mg oral einmal täglich in Form von vier Kapseln (eine Kapsel Sonidegib 200 mg, drei Placebo), jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit.	Sonidegib 800 mg oral einmal täglich in Form von vier Kapseln (je Sonidegib 200 mg), jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit	Nicht verwendet	-
SHH4476g (ERIVANCE)	Nicht verwendet	Nicht verwendet	150 mg Vismodegib oral in Form von Hartkapseln einmal pro Tag als Monotherapie, entspricht der zugelassenen Formulierung und Dosierung	-
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016				

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

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		**Studie SHH4476g (ERIVANCE)**
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Demografische Charakteristika			
Geschlecht			
Männlich	38 (57,6)	22 (52,4)	35 (55,6)

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		**Studie SHH4476g (ERIVANCE)**
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Weiblich	28 (42,4)	20 (47,6)	28 (44,4)
Ethnie			
Schwarze/Afroamerikaner	0	0	0 (0)
Weiße	59 (89,4)	40 (95,2)	63 (100)
Andere	7 (10,6)	2 (4,8)	0 (0)
Bevölkerungsgruppen-zugehörigkeit			
Hispanisch/Latino	1 (1,5)	0	1 (1,6)
Nicht Hispanisch/Latino	58 (87,9)	37 (88,1)	61 (96,8)
Unbekannt	7 (10,6)	5 (11,9)	1 (1,6)
Alter (in Jahren)			
Mittelwert (SD)	64,5 (15,94)	65,9 (15,73)	61,4 (16,9)
Median	67,0	67,0	62
Min-Max	25,0-92,0	25,0-88,0	21-101
Altersgruppe			
< 65 Jahre	28 (42,4)	16 (38,1)	33 (52,4)
≥ 65 Jahre	38 (57,6)	26 (61,9)	30 (47,6)
Gewicht (in kg)			
Mittelwert (SD)	79,3 (21,76)	81,2 (24,3)	86,1 (21,5)
Median	75,8	75,5	82,2
Min-Max	44,5-180,6	44,5-180,6	52,0-170,0
Größe (in cm)			
Mittelwert (SD)	171,9 (11,40)	170,5 (12,3)	NA
Median	172,5	170,0	NA
Min-Max	147,0-200,0	147,0-200,0	NA
Körperoberfläche (m^2)			
Mittelwert (SD)	1,9 (0,30)	1,9 (0,32)	NA
Median	1,9	1,9	NA
Min-Max	1,4-3,0	1,4-3.0	NA

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		Studie SHH4476g (ERIVANCE)
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Region			
Europa	42 (63,6)	30 (71,4)	NA
Nordamerika	22 (33,3)	11 (26,2)	NA
Australien	2 (3,0)	1 (2,4)	NA
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG-Performance-Status			
0	44 (66,7)	31 (73,8)	48 (76,2)
1	16 (24,2)	8 (19,1)	13 (20,6)
2	4 (6,1)	3 (7,1)	2 (3,2)
Unbekannt	2 (3,0)	0	0 (0)
Diagnose			
laBCC	66 (100)	42 (100)	63 (100)
aggressive Histologie	37 (56,1)	24 (57,1)	NA
nicht-aggressive Histologie	29 (43,9)	18 (42,9)	NA
mBCC	NA	NA	NA
Prädominante Histologie/Cytologie			
BCC – infiltrativ	26 (39,4)	17 (40,5)	NA
BCC – nodulär	24 (36,4)	15 (35,7)	NA
BCC – oberflächlich	9 (13,6)	7 (16,7)	NA
BCC – sklerosierend (morpheaform)	5 (7,6)	3 (7,1)	NA
BCC – basosquamös (metatypisch o. keratinisierend)	1 (1,5)	0	NA
BCC – multifokal	1 (1,5)	0	NA
BCC – mikronodulär	0	0	NA
Andere	0	0	NA
Primäre Körperstelle des Tumors			
Schädel	NA	NA	18 (28,6)
Wange	NA	NA	8 (12,7)

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		**Studie SHH4476g (ERIVANCE)**
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Nase	NA	NA	9 (14,3)
Nacken	1 (1,5)	0	3 (4,8)
Rücken	NA	NA	6 (9,5)
Brustkorb	NA	NA	0 (0)
Haut	24 (36,4)	12 (28,6)	NA
Kopf	6 (9,1)	5 (11,9)	NA
Kopfhaut	6 (9,1)	3 (7,1)	NA
Stirn	6 (9,1)	5 (11,9)	15 (23,8)
Ohren	1 (1,5)	1 (2,4)	8 (12,7)
Untere Extremitäten	3 (4,6)	3 (7,1)	1 (1,6)
Rumpf	2 (3,0)	1 (2,4)	NA
Augenlider	1 (1,5)	1 (2,4)	NA
Hals	0	0	NA
Obere Extremitäten	2 (3,0)	2 (4,8)	4 (6,3)
Präaurikulär	1 (1,5)	0	NA
Lippen	2 (3,0)	2 (4,8)	NA
Innerer Augenwinkel	1 (1,5)	1 (2,4)	NA
Kinn	0	0	0 (0)
Andere	10 (15,2)	6 (14,3)	19 (30,2)
Metastasen			
Ja	1 (1,5)	1 (2,4)	NA
Nein	65 (98,5)	41 (97,6)	NA
Ausbreitung der Krankheit (Ort der Metastasen)[a]:			
Lunge	1 (100,0)	1 (100,0)	NA
Knochen		0	NA
Axilläre Lymphknoten	0	0	NA
Andere Lymphknoten	0	0	NA
Parotislymphknoten	0	0	NA
Unterkieferlymphknoten	0	0	NA

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		Studie SHH4476g (ERIVANCE)
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Nodi lymphoidei supraclaviculares	0	0	NA
Rumpf	0	0	NA
Gehirn	0	0	NA
Kopf	0	0	NA
Leber	0	0	NA
Hals	0	0	NA
Obere Extremitäten	0	0	NA
Andere	0	0	NA
Art der Läsion zur Baseline			
Target-Läsion und keine Target-Läsion	29 (43,9)	15 (35,7)	NA
Target-Läsion	37 (56,1)	27 (64,3)	NA
Keine Target-Läsion	0	0	NA
Fehlend	0	0	NA
Anzahl der Läsionen zur Baseline			
0	0	0	0 (0)
1	30 (45,5)	22 (52,4)	40 (63,5)
≥ 2	36 (54,6)	20 (47,6)	23 (36,5)
Messbare Erkrankung durch den Prüfarzt zur Baseline			
Summe der längsten Durchschnitte für Patienten mit laBCC gemäß RECIST 1.1., gemessen mittels klinischer Fotografie (in mm)			
n	62	41	NA
Median	50,0	55,0	NA
Min-Max	10,0-220,0	10,0-220,0	NA

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		Studie SHH4476g (ERIVANCE)
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
Messbare Erkrankung durch den zentralen Review zur Baseline			
Summe der längsten Durchschnitte für Patienten mit laBCC gemäß RECIST 1.1., gemessen mittels klinischer Fotografie (in mm)			
n	53	53	NA
Median	48,7	48,7	NA
Min-Max	10,8-262,0	10,8-262,0	NA
Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Dosis der Studienmedikation[b] (in Monaten)			
< 6	16 (24,2)	13 (31,0)	NA
6 bis < 12	1 (1,5)	0	NA
12 bis < 24	3 (4,6)	1 (2,4)	NA
≥ 24	44 (66,7)	26 (61,9)	NA
Unbekannt	2 (3,0)	2 (4,8)	NA
Mittelwert (SD)	158,5 (174,1)	154,7 (167,8)	196 (151,7)
Median	91,4	91,4	169,4
Min-Max	0,7-685,0	0,7-666,4	1-512
Zeit von der initialen Diagnose bis zum ersten Rezidiv (in Monaten)			
< 1	5 (7,6)	4 (9,5)	NA
1 bis < 2	2 (3,0)	2 (4,8)	NA
2 bis < 3	1 (1,5)	0	NA
≥ 3	35 (53,0)	22 (52,4)	NA
Unbekannt	23 (34,9)	14 (33,3)	NA
Zeit vom ersten Rezidiv bis zur ersten Dosis der Studienmedikation[b] (in Monaten)			

	Studie CLDE225A2201 (BOLT)		**Studie SHH4476g (ERIVANCE)**
	FAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=66) n (%)	**pEAS – Sonidegib 200 mg laBCC (n=42) n (%)**	**Vismodegib 150 mg laBCC-Arm (n=63) n (%)**
< 1	7 (10,6)	3 (7,1)	NA
1 bis < 2	6 (9,1)	3 (7,1)	NA
2 bis < 3	8 (12,1)	6 (14,3)	NA
≥ 3	25 (37,9)	16 (38,1)	NA
Unbekannt	20 (30,3)	14 (33,3)	NA
Vorhergehende antineoplastische Therapie (nur für laBCC-Patienten)			
Anzahl	66	42	NA
Irgendeine Therapie	49 (74,2)	30 (71,4)	NA
Operation	48 (72,7)	29 (69,0)	32 (97,0)
Strahlentherapie	5 (7,6)	4 (9,5)	19 (57,6)
Vorhergehende antineoplastische Regime	5 (7,6)	4 (9,5)	7 (11,1)
Anzahl der Regime			
1	4 (6,1)	4 (9,5)	NA
2	1 (1,5)	0	NA
unbekannt	0	0	NA

a: Anteile berechnet mit der Anzahl der Patienten mit metastasierter Krankheit im Nenner

b: Wenn der Patient keine Studienmedikation erhielt wurde das Randomisierungsdatum verwendet.

c: Die Prozentangaben im Feld beziehen sich auf diese Anzahl.

d: Es wurden alle Operationen eingeschlossen, inklusive Biopsien.

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016

BCC: Basalzellkarzinom; CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; MRT: Magnet-Resonanz-Tomografie; NA: nicht verfügbar (not available); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Standardabweichung

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib wird die Studie CLDE225A2201 (BOLT) herangezogen. Im Folgenden wird diese hinsichtlich des Studiendesigns und der Studienpopulation beschrieben.

Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Studiendesign

Die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurde von Juli 2011 bis Juli 2016 als doppelblinde, randomisierte, adaptive, multizentrische, nicht-vergleichende Phase II-Studie durchgeführt (Sun Pharmaceuticals 2017a). Es wurde in parallelen Gruppen die Sicherheit und Wirksamkeit von Sonidegib 200 mg im Vergleich zu 800 mg für die Behandlung von laBCC oder mBCC bei erwachsenen Patienten untersucht.

Nach schriftlicher Einwilligung wurden 269 Patienten in der Screeningphase auf die Studieneignung überprüft. 230 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 (200 mg vs. 800 mg) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf Basis eines computergenerierten Plans, der vor Studienbeginn von einem externen Dienstleister erstellt wurde. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Indikation (laBCC oder mBCC), der histologische Subtyp für laBCC-Patienten (aggressiv vs. nicht aggressiv) und die geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien) zu Studienbeginn eingesetzt. Die Patienten und alle Personen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet.

Im pEAS lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 65,9 Jahren im 200 mg-Arm, wobei 61,9 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Von den Patienten waren 47,6 % weiblich und 95,2 % weiß. 73,8 % der Patienten hatten einen ECOG PS von 0 und 52,4 % der Patienten hatten eine Läsion. Die primäre Köperstelle des Tumors war bei 11,9 % der Patienten am Kopf und bei 11,9 % der Patienten auf der Stirn (Tabelle 4-50).

Im FAS lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 64,5 Jahren im 200 mg-Arm, wobei 57,6 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Von den Patienten waren 42,4 % weiblich und 89,4 % weiß. 66,7 % der Patienten hatten einen ECOG PS von 0 und 45,4 % der Patienten hatten eine Läsion. Die primäre Köperstelle des Tumors war bei 9,1 % der Patienten am Kopf und bei 9,1 % der Patienten auf der Stirn (Tabelle 4-50).

Insgesamt unterscheiden sich die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des 200 mg-Arms für laBCC-Patienten nicht erheblich zwischen den Analysesets FAS und pEAS, wie in Tabelle 4-50 dargestellt.

Die Patienten nahmen über einen Zeitraum von 182 Wochen jeden Morgen zwei Stunden nach der Mahlzeit oral eine Dosis der Studienmedikation (eine Kapsel Sonidegib 200 mg und drei Placebokapseln bzw. vier Kapseln Sonidegib 800 mg) ein.

Es wurden erwachsene Patienten, die eine histologisch bestätigte laBCC- oder mBCC-Diagnose hatten, in die Studie eingeschlossen. Dabei musste die histologische Bestätigung der Diagnose auf einer während des Screenings erfolgten Biopsie (wenn möglich) oder durch eine archivierte Tumorprobe basieren. Für das vorliegende Dossier werden nur die laBCC-Patienten betrachtet. Bei den laBCC-Patienten musste ein mit Magnetresonanztomografie (MRT) oder Farbfotografie messbares Karzinom festgestellt werden, definiert als eine Läsion mit einer Mindestgröße von ≥ 10 mm in mindestens einer Dimension.

Wichtige Ausschlusskriterien waren große Operationen innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation, unkontrollierte Komorbiditäten, eine vorausgehende Behandlung mit Sonidegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren, neuromuskuläre Erkrankungen oder eine andere begleitende anti-neoplastische Therapie (z.B. Chemotherapie, RT oder zielgerichtete Therapie).

In der Studie wurde als primärer Endpunkt die objektive Ansprechrate (ORR) untersucht. Die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die komplette Ansprechrate (CRR), die partielle Ansprechrate (PRR), die Dauer des Ansprechens (DoR) sowie die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR). Patientenberichtete Endpunkte waren EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und SF-36. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte untersucht, welche das Auftreten und die Häufigkeit von UEs (einschließlich UE nach Therapiebeginn, UE mit CTCAE Grad 3 oder höher, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE von besonderem Interesse und therapiebedingte UE) einschlossen.

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert:

- Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle randomisierten Personen (66 Patienten mit laBCC im 200 mg-Arm).

- Das primary-Efficacy-Analysis-Set (pEAS) bildete eine Subpopulation des FAS und umfasste 135 Patienten mit laBCC (42 Patienten mit laBCC im 200 mg-Arm), bei denen die Tumore durch MRT und/oder Fotografie adäquat beurteilt wurden. Es wurde verwendet, um auf Basis der mRECIST-Kriterien für laBCC alle Wirksamkeitsendpunkte, die auf der Bewertung vom Tumoransprechen basieren (ORR, CRR, PRR, DoR, PFS, und TTR), zu analysieren.

- Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis von Sonidegib erhalten haben (66 Patienten mit laBCC im 200 mg-Arm) und wurde für die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte verwendet.

Die Verteilung der DoR unter den Respondern, PFS und OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die CRR, TTR, der Median des PFS und der Median des OS (wenn schätzbar) wurden gemeinsam mit dem dazugehörigen 95 %-KI mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Sie wurde unter Beteiligung zehn deutscher Krebszentren und in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer Eigenschaften und Ethnie der Studienteilnehmer ist die Studienpopulation mit denen der deutschen Population in der Indikation vergleichbar.

Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Studiendesign

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde als einarmige, interventionelle Phase II-Studie als Zulassungsstudie für Vismodegib verwendet. Sie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) und Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC). Im vorliegenden Dossier zu Sonidegib ist nur der Studienarm laBCC relevant und wird dargestellt.

Insgesamt wurden 104 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 71 mit einem laBCC. Alle 71 Patienten mit laBCC erhielten die Studienmedikation und bildeten die All-treated-Population für die Sicherheitsanalyse für Vismodegib. In der Efficacy-Evaluable-Population waren 63 Patienten mit laBCC eingeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 61,4 Jahren, wobei 47,6 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Von den Patienten waren 44,4 % weiblich und 100 % weiß. 76,2 % der Patienten hatten einen ECOG PS von 0 und 63,5 % der Patienten hatten eine Läsion. Die primäre Köperstelle des Tumors war bei 28,6 % der Schädel, bei 23,8 % die Stirn und 14,3 % die Nase (vgl. Tabelle 4-50).

Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR), welche von einem unabhängigen Gremium (independent review facility, IRF) bewertet wurde. Der kombinierte Endpunkt ORR wurde dabei ohne Berücksichtigung radiografischer Verfahren erhoben. Weitere Endpunkte in der Studie waren OS, DoA, PFS, die Lebensqualität mittels SF-36 und die unerwünschten Ereignisse.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industriestaaten durchgeführt. Hinsichtlich demografischer Eigenschaften und Ethnie der Studienteilnehmer ist die Studienpopulation mit denen der deutschen Population in der Indikation vergleichbar.

Vergleichbarkeit der Studien CLDE225A2201 (BOLT) und SHH4476g (ERIVANCE)

Die in die ERIVANCE-Studie eingeschlossenen laBCC Patienten waren im Schnitt drei Jahre jünger als die laBCC Population im 200 mg-Arm der BOLT-Studie (ERIVANCE vs. BOLT: 61,4 Jahre vs. 64,5 Jahre (FAS) bzw. 65,9 Jahre (pEAS)). Darüber hinaus hatten Patienten in der ERIVANCE-Studie ein höheres durchschnittliches Körpergewicht (ERIVANCE vs. BOLT: 86,1 kg vs. 79,3 kg (FAS) bzw. 81,2 kg (pEAS)) sowie einen besseren ECOG PS (ERIVANCE vs. BOLT: 76,2 % vs. 66,7 % (FAS) bzw. 73,8 % (pEAS)). Weniger Patienten in der ERIVANCE-Studie hattten mehr als eine Läsion zur Baseline (ERIVANCE vs. BOLT: 36,5 % vs. 54,6 % (FAS) bzw. 47,6 % (pEAS)). Insgesamt sind die Patientenpopulationen der Studien CLDE225A2201 (BOLT) und SHH4476g (ERIVANCE) als vergleichbar anzusehen, da keine grundlegenden Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der beiden Studien zu beobachten sind.

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 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLDE225A2201 (BOLT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zu-treffend	nicht zu-treffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLDE225A2201 ist eine randomisierte, doppelblinde, adaptive, multizentrische, parallele, nicht-vergleichende Phase II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2

(Sonidegib 200 mg vs. Sonidegib 800 mg, zur oralen Einnahme einmal täglich). Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Der Randomisierungscode wurde dabei rein zufällig generiert. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen wurden verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte war ergebnisunabhängig. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft.

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Vismodegib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie und Datenschnitte:

Für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurden insgesamt fünf Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-52). Die primäre Analyse basiert auf dem 6-Monats-Datenschnitt vom 28. Juni 2013 (entspricht 24 Monate nach Studienbeginn). Weitere Datenschnitte erfolgten nach zwölf Monaten (30 Monate nach Studienbeginn), 18 Monaten (36 Monate nach Studienbeginn) und 30 Monaten (48 Monate nach Studienbeginn). Der finale Datenschnitt erfolgte am 08. Juli 2016 nach 42 Monaten (60 Monate nach Studienbeginn). Zu dem Zeitraum wurden die Patienten mit ≥ 182 Wochen mit Sonidegib behandelt. Im Dossier werden alle Datenschnitte (sechs, zwölf, 18, 30 und 42 Monate), die auch bei den Zulassungsbehörden eingereicht wurden, berücksichtigt. Für den historischen Vergleich wurde der Monat des Datenschnitts im Vergleich zum Zeitpunkt des Beginns des Patienteneinschlusses berechnet, um eine Vergleichbarkeit der Datenschnitte der Studien CLDE225A2201 (BOLT) und SHH4476g (ERIVANCE) herzustellen.

Tabelle 4-52: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus der im Dossier dargestellten Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Studie						
CLDE225A2201 (BOLT)	Datenschnitte	Primäre Analyse: 6 Monate	12 Monate	18 Monate	30 Monate	Finale Analyse: 42 Monate
	Monat nach Studienbeginn[a]	24	30	36	48	60
	Datum	28. Juni 2013	31. Dezember 2013	11. Juli 2014	10. Juli 2015	08. Juli 2016
	Berücksichtigt in Analyse	ja	ja	ja	ja	ja

a. Sudienbeginn (first patient first visit): 10. Juli 2011
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a

Für die in Modul 4 berücksichtige interventionelle Studie mit Sonidegib CLDE225A2201 (BOLT) werden die Ergebnisse für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit für alle verfügbargen Datenschnitte dargestellt. Die betrachteten Endpunkte werden in Tabelle 4-54 zusammengefasst.

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden insgesamt fünf Datenschnitte durchgeführt (Tabelle 4-53). Die primäre Analyse basiert auf einem Datenschnitt vom 26. November 2010 neun Monate nach Ende der Rekrutierung in die Studie, 21 Monate nach Studienbeginn). Weitere Datenschnitte erfolgten nach 6 Monaten (15 Monate nach Ende der Rekrutierung, 27 Monate nach Studienbeginn), 12 Monaten (21 Monate nach Ende der Rekrutierung, 33 Monate nach Studienbeginn) und 18 Monaten (27 Monate nach Ende der Rekrutierung, 39 Monate nach Studienbeginn). Der finale Datenschnitt erfolgte am 30. Mai 2013 39 Monate nach Ende der Rekrutierung (51 Monate nach Studienbeginn).

Tabelle 4-53: Übersicht über verfügbare und berücksichtigte Datenschnitte aus der im Dossier dargestellten Studie SH4476g (ERIVANCE)

Studie						
SHH4476g (ERIVANCE)	Datenschnitte	Primäre Analyse	Update 6 Monate	Update 12 Monate	Update 18 Monate	Update 30 Monate
	Monat nach Studienbeginn	21	27	33	39	51
	Monat nach Ende der Rekrutierung	9	15	21	27	39
	Datum	26. November 2010	26. Mai 2011	28. November 2011	29. Mai 2012	30. Mai 2013
	Berücksichtigt in Analyse	ja	ja	ja	ja	ja
Quelle: Roche Pharma AG 2016						

Für die in Modul 4 berücksichtige interventionelle Studie mit Vismodegib SHH4476g (ERIVANCE) werden für den historischen Vergleich die für beide Studien verfügbaren Endpunkte dargestellt. Diese sind die Mortalität, Morbidität und Sicherheit für alle vergleichbaren Datenschnitte. Die betrachteten Endpunkte werden in Tabelle 4-54 zusammengefasst.

Im historischen Vergleich wurden für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte die Datenschnitte 30 Monate (entspricht 48 Monate nach Studienbeginn) und 42 Monate (entspricht 60 Monate nach Studienbeginn) der Studie CLDE225A2201 (BOLT) mit dem Datenschnitt 30 Monate (entspricht 51 Monate nach Studienbeginn) der Studie SHH4476g (ERIVANCE) verglichen. Diese Vergleiche stellen die Daten der letztverfügbaren Datenschnitte gegenüber, die die validesten Daten aus den Studien darstellen.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weitere Untersuchungen

Studienendpunkt	**CLDE225A2201 (BOLT)**	**SHH4476g (ERIVANCE)**
Mortalität		
OS	ja	ja
PFS	ja	ja
Morbidität		
ORR[a]	ja	ja
DoR	ja	nein[b]
TTR	ja	nein[b]
EORTC QLQ-C30 (Symptome)	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	ja	nein
EORTC QLQ-HN35	ja	nein
SF-36	ja	nein[c]
Nebenwirkungen		
Sicherheitsrelevante Endpunkte	ja	ja

a: Kombination der kompletten Ansprechrate (CRR) und partiellen Ansprechrate (PRR)

b: Für Vismodegib ist nur die mediane Zeit bis zum Ereignis berichtet, nicht aber die Ereignisrate; daher konnten keine Vergleiche gerechnet werden

c: Für Vismodegib lag nur der Standardfragebogen SF-36 vor, nicht aber die akute Version 2.0; daher konnten keine Vergleiche gerechnet werden

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016

CRR: Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate); DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H&N35: head and neck 35 Fragebogen; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PRR: Partielle Ansprechrate (Partial Response Rate); QLQ: Quality of Life Questionnaire; SF-36: Short Form 36; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)

4.3.2.3.3.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1 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 4-55: Operationalisierung von Endpunkt OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Der Endpunkt OS war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und definiert als der Zeitraum ab Randomisierung eines Patienten in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war. Die Auswertung der Hauptanalyse erfolgt auf Basis des pEAS. OS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Der Median wurde (sofern möglich) gemeinsam mit dem 95 %-KI mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu beurteilen, wurde folgende Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt OS dargestellt: • 30- und 42-Monats-Datenschnitte im FAS
SHH4476g (ERIVANCE)	Der Endpunkt OS war präspezifiziert als sekundärer Endpunkt und definiert als der Zeitraum ab Randomisierung eines Patienten in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient noch am Leben war. Die Auswertung erfolgt mit dem FAS (ITT-Population). OS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Der Median wurde (sofern möglich) gemeinsam mit dem 95 %-KI geschätzt.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016 FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); pEAS: primary Efficacy Analysis Set	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend[a]	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend[a]

a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Vismodegib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

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

Hauptanalyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – Weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Patienten, N	42	42
Ereignis, n (%)	5 (11,9)	5 (11,9)
Zensierung, n (%)	37 (88,1)	37 (88,1)
Median (in Monaten) [95%-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Gesamtüberlebensrate, % [95 %-KI]		
6 Monate	100,0 [NA; NA]	100,0 [NA; NA]
12 Monate	100,0 [NA; NA]	100,0 [NA; NA]
18 Monate	97,1 [80,9; 99,6]	97,1 [80,9; 99,6]
24 Monate	89,6 [70,9; 96,6]	89,6 [70,9; 96,6]
30 Monate	85,9 [66,4; 94,5]	85,9 [66,4; 94,5]
36 Monate	79,7 [56,5; 91,4]	81,6 [60,9; 92,0]
42 Monate	79,7 [56,5; 91,4]	81,6 [60,9; 92,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)		

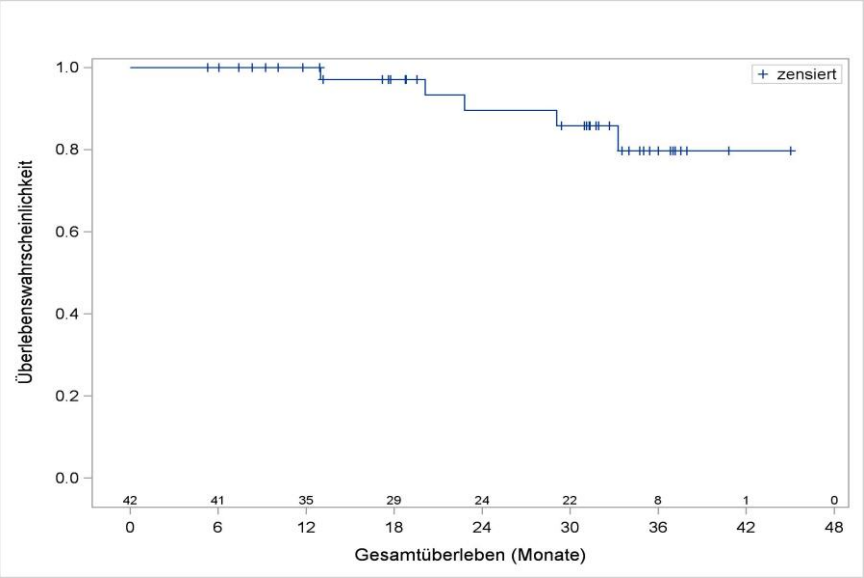


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

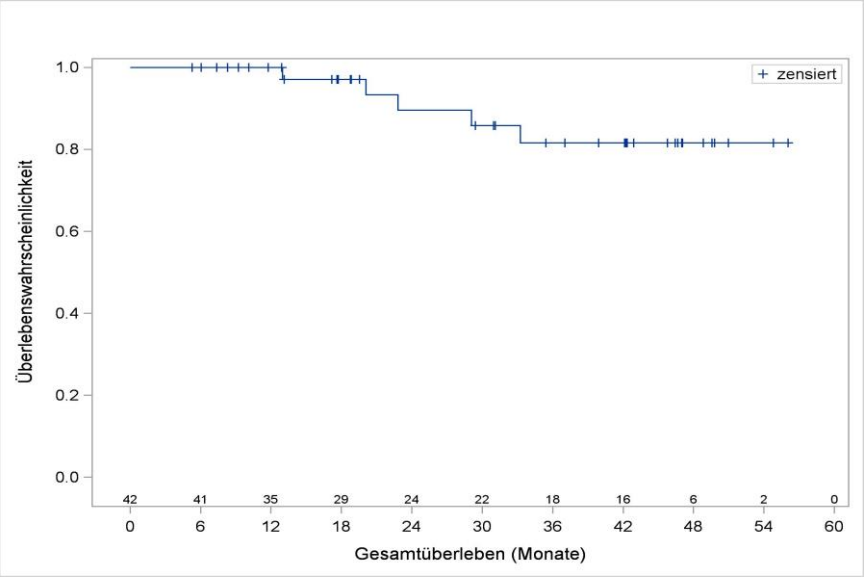


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Für die laBCC-Patienten in der Studie CLDE225A2201 (BOLT), die 200 mg Sonidegib erhielten, konnten für keinen der erhobenen Datenschnitte der Median des Gesamtüberlebens

ermittelt werden (siehe Tabelle 4-57). Die Gesamtmortalität bei laBCC-Patienten lag bei weniger als 12 % bis zum letzten Datenschnitt (42 Monate). Die Überlebensrate betrug in Intervallen von sechs Monaten in allen Datenschnitten über ca. 80 % (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6).

Die Ergebnisse zum Endpunkt OS sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Sensitivitätsanalyse - FAS

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Gesamtüberleben		
Anzahl Patienten, N	66	66
Ereignis, n (%)	5 (7,6)	6 (9,1)
Zensierung, n (%)	61 (92,4)	60 (90,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Gesamtüberlebensrate, % [95%-KI]		
6 Monate	100,0 [NA; NA]	100,0 [NA; NA]
12 Monate	100,0 [NA; NA]	100,0 [NA; NA]
18 Monate	98,0 [86,9; 99,7]	98,0 [86,9; 99,7]
24 Monate	93,2 [80,2; 97,8]	93,2 [80,2; 97,8]
30 Monate	90,5 [76,3; 96,3]	90,5 [76,3; 96,3]
36 Monate	85,9 [68,0; 94,2]	87,4 [72,1; 94,6]
42 Monate	85,9 [68,0; 94,2]	87,4 [72,1; 94,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)		

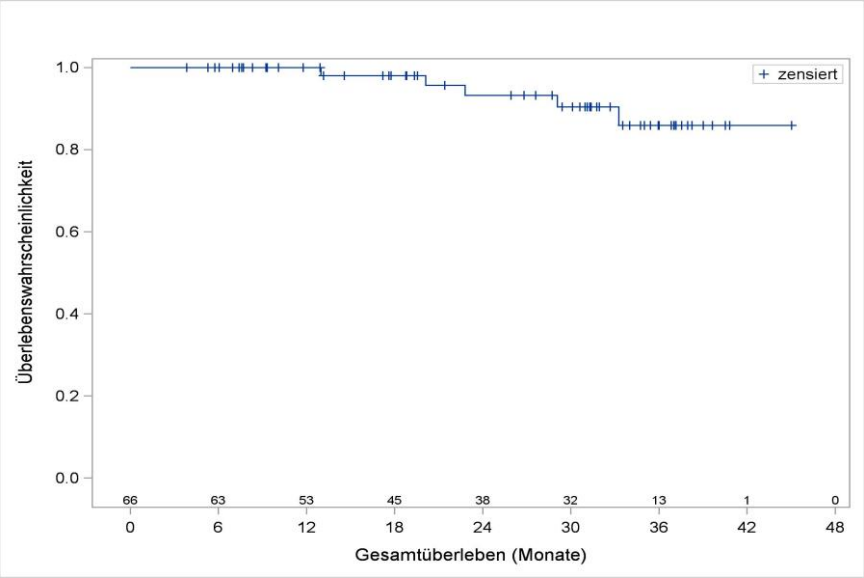


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

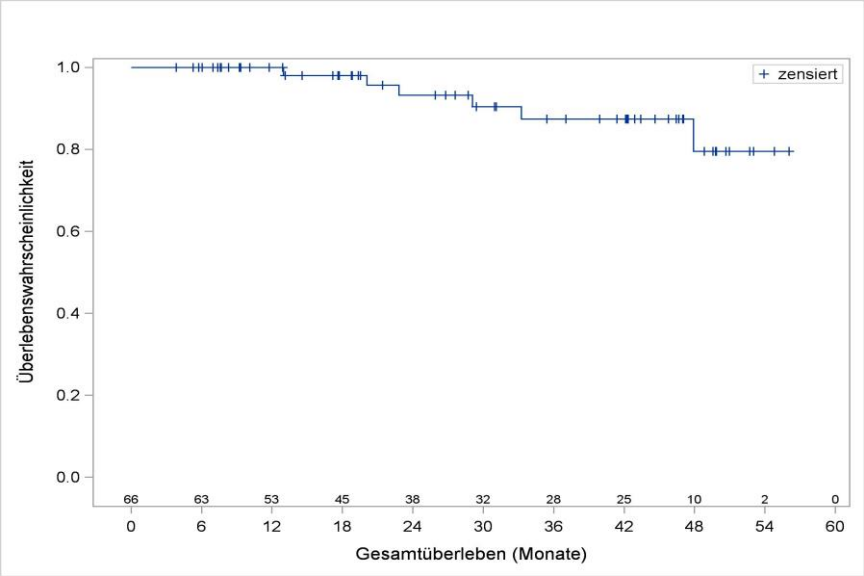


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben für die FAS-Population konnte analog zur Hauptanalyse für keinen der erhobenen Datenschnitte der Median des

Gesamtüberlebens ermittelt werden (Tabelle 4-58). Die Gesamtmortalität bei laBCC-Patienten lag bei etwa 9 % bis zum letzten Datenschnitt (42 Monate) und war damit geringer als die Ergebnisse in der pEAS-Population. Die Überlebensrate betrug in Intervallen von sechs Monaten in allen Datenschnitten über ca. 80 % (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8).

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für Sonidegib lag die Studie CLDE225A2201 (BOLT) vor und für die ZVT Vismodegib die Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie zur ZVT Vismodegib für den Endpunkt OS dargestellt. Da in beiden Studien der Median für die Zeit bis zum Ereignis nicht schätzbar war, konnte der historische Vergleich nur auf Basis der Todesraten durchgeführt werden. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf Basis des FAS und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich.

Analyse Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde im Nutzendossier zu Vismodegib im Detail dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Mai 2013 dargestellt, die im historischen Vergleich verwendet werden. Der Datenschnitt ist im Nutzendossier zu Vismodegib als Update Monat 30 beschrieben und entspricht Monat 51 nach Studienbeginn.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie mit Vismodegib – weitere Untersuchungen

Studie	Datenschnitt	N	n (%)
SHH4476g (ERIVANCE)	30. Mai 2013	63	13 (21 %)
Quelle: Roche Pharma AG 2016 N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Ereignisse			

Ein Kaplan-Meier-Plot lag im Nutzendossier zu Vismodegib für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht vor (Roche Pharma AG 2016).

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

	Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
Analyse	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Hauptanalyse[a]	66	5 (8 %)	63	13 (21 %)	0,32 [0,11; 0,94]	0,37 [0,14; 0,97]
Sensitivitätsanalyse[b]	66	6 (9 %)	63	13 (21 %)	0,38 [0,14; 1,09]	0,44 [0,18; 1,09]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c

a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

b: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko

Für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurde als Hauptanalyse der Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn. In der Sensitivitätsanalyse wurde für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) der Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ebenfalls der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn. In der Hauptanalyse des historischen Vergleichs zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Sonidegib, der allerdings nicht als dramatisch zu werten ist, in der Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

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

4.3.2.3.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Der Endpunkt PFS war definiert als der Zeitraum ab Randomisierung eines Patienten in die Studie bis hin zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (progression of disease, PD) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben und progressionsfrei waren oder eine zusätzliche Krebsmedikation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt oder vor der Einleitung der Anti-Krebstherapie rechtszensiert. Die Hauptanalyse des PFS basierte auf dem zentralen Review und der Bewertung durch ein IRC gemäß mRECIST-Kriterien für Patienten mit laBCC. Die Auswertung erfolgt auf Basis des pEAS. PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Der Median wurde gemeinsam mit dem 95 %-KI mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Um die Robustheit des PFS-Schätzers basierend zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS dargestellt: • Bewertung gemäß mRECIST durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im FAS
SHH4476g (ERIVANCE)	Der Endpunkt PFS war definiert als der Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache als erstes Ereignis bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. Patienten ohne Ereignis in diesem Zeitraum wurden zum Termin der letzten Tumor-Untersuchung zensiert. Für den Monat 30 liegen nur Daten für die Prüfarztbewertung nach RECIST 1.0 vor. Diese wurde im historischen Vergleich verwendet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016 KI: Konfidenzintervall; laBCC: local fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD: Krankheitsprogression (progression of disease); pEAS: primary Efficacy Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (PFS)	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend[a]	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend[a]

a: Es wurde keine Bewertung vorgenommen, da es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie handelt.

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Vismodegib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

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

Hauptanalyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review		
Anzahl Patienten, N	42	42
Ereignis, n (%)	12 (28,6)	13 (31,0)
Zensierung, n (%)	30 (71,4)	29 (69,0)
Median (in Monaten) [95%-KI]	19,0 [13,8; NA]	19,0 [13,8; NA]
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI]		
6 Monate	94,4 [79,4; 98,6]	94,4 [79,4; 98,6]
12 Monate	79,9 [60,0; 90,6]	79,9 [60,0; 90,6]
18 Monate	56,6 [32,4; 75,0]	56,6 [32,4; 75,0]
24 Monate	40,4 [17,0; 63,0]	40,4 [17,0; 63,0]
30 Monate	40,4 [17,0; 63,0]	40,4 [17,0; 63,0]
36 Monate	40,4 [17,0; 63,0]	40,4 [17,0; 63,0]
42 Monate	NA [NA; NA]	27,0 [5,9; 54,4]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall: laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

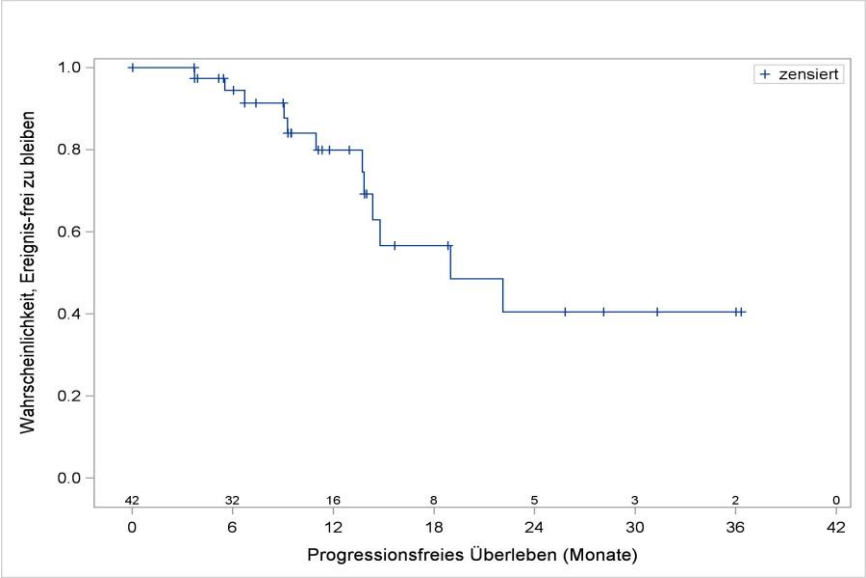


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

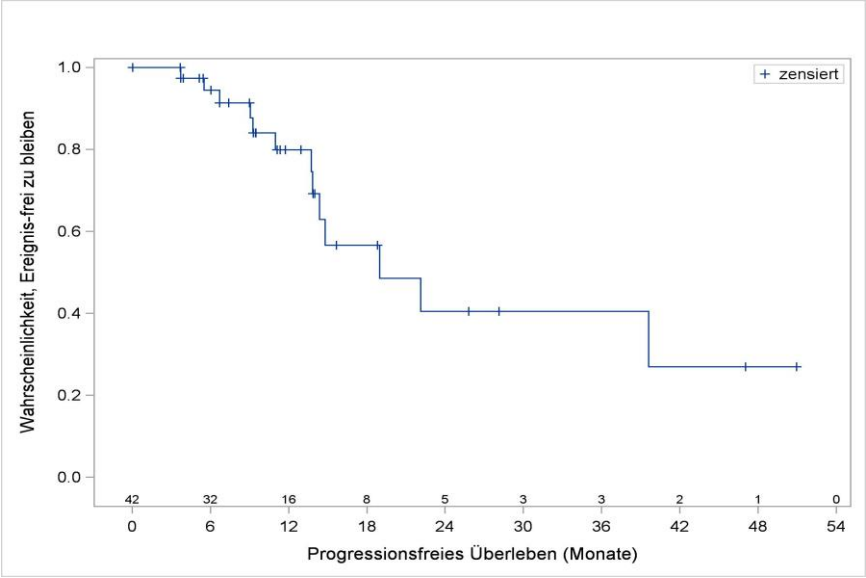


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Für die laBCC-Patienten in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) betrug der Median des progressionsfreien Überlebens zum Datenschnitt nach 42 Monaten basierend auf dem zentralen

Review 19,0 Monate. Zum Datenschnitt nach 30 Monaten wurde durch den zentralen Review für 28,6 % laBCC-Patienten ein Progressionsereignis (PD oder Tod jeglicher Ursache) gemäß mRECIST festgestellt. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 42 Monaten wurde in der zentralen Review-Analyse für 31,0 % Patienten mit laBCC ein Progressionsereignis gemäß mRECIST festgestellt.

Sensitivitätsanalyse: mRECIST – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Progressionsfreies Überleben – Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
Ereignis, n (%)	20 (47,6)	20 (47,6)
Zensierung, n (%)	22 (52,4)	22 (52,4)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	20,1 [14,8; 23,8]	20,1 [14,8; 23,8]
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI]		
6 Monate	94,8 [80,7; 98,7]	94,8 [80,7; 98,7]
12 Monate	79,8 [62,0; 89,9]	79,8 [62,0; 89,9]
18 Monate	55,4 [34,9; 71,8]	55,4 [34,9; 71,8]
24 Monate	27,7 [11,7; 46,4]	27,7 [11,7; 46,4]
30 Monate	23,1 [8,7; 41,5]	23,1 [8,7; 41,5]
36 Monate	23,1 [8,7; 41,5]	23,1 [8,7; 41,5]
42 Monate	NA [NA; NA]	23,1 [8,7; 41,5]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

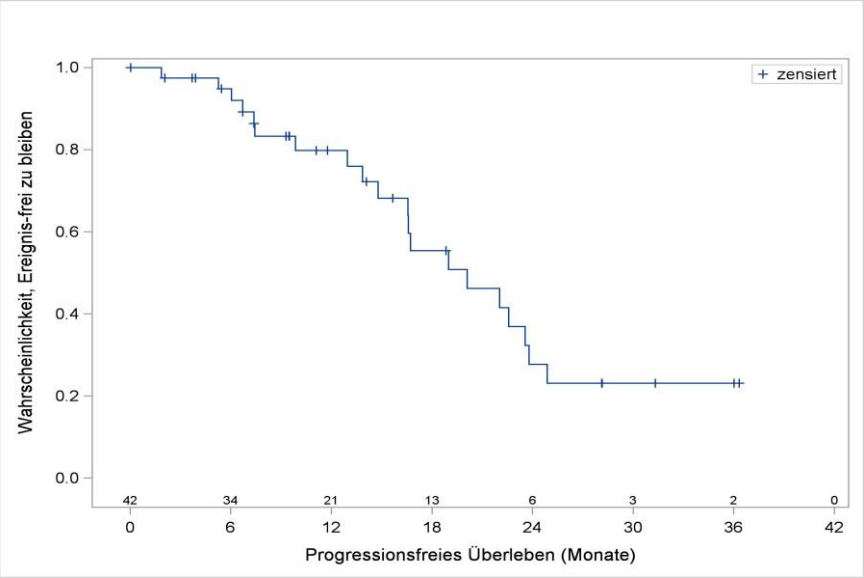


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

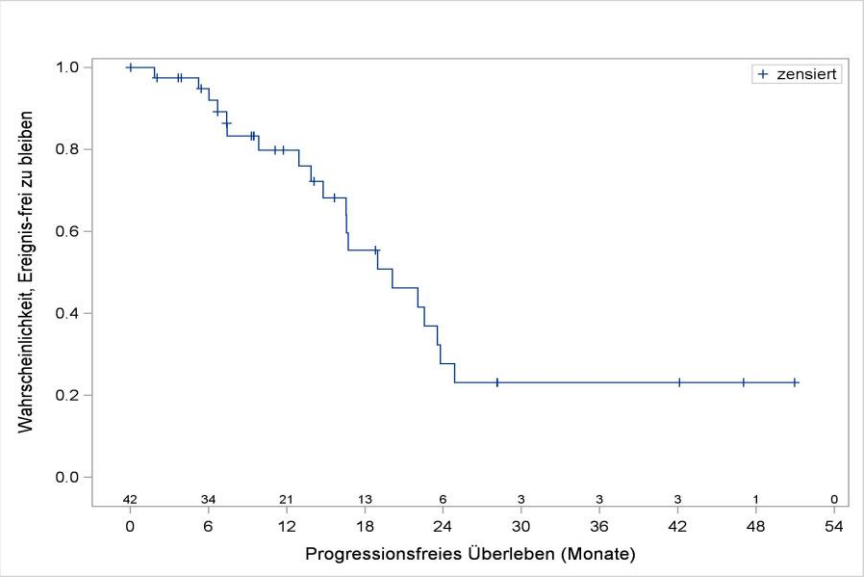


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Progressionsfreies Überleben - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
Ereignis, n (%)	23 (54,8)	23 (54,8)
Zensierung, n (%)	19 (45,2)	19 (45,2)
Median (in Monaten) [95%-KI]	19,3 [13,9; 23,8]	19,3 [13,9; 23,8]
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
6 Monate	82,5 [66,8; 91,3]	82,5 [66,8; 91,3]
12 Monate	76,3 [59,1; 87,0]	76,3 [59,1; 87,0]
18 Monate	55,9 [37,2; 71,0]	55,9 [37,2; 71,0]
24 Monate	31,9 [15,8; 49,3]	31,9 [15,8; 49,3]
30 Monate	22,3 [8,4; 40,3]	22,3 [8,4; 40,3]
36 Monate	22,3 [8,4; 40,3]	22,3 [8,4; 40,3]
42 Monate	NA [NA; NA]	22,3 [8,4; 40,3]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

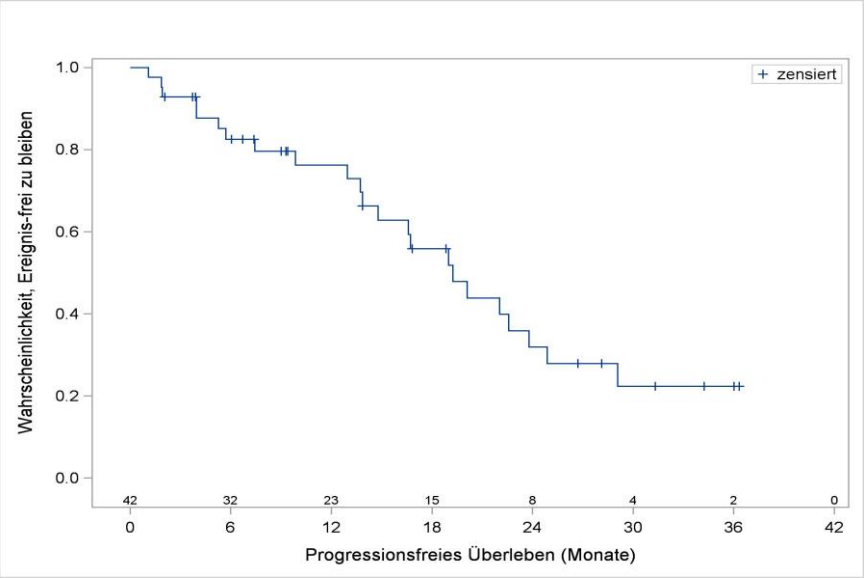


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

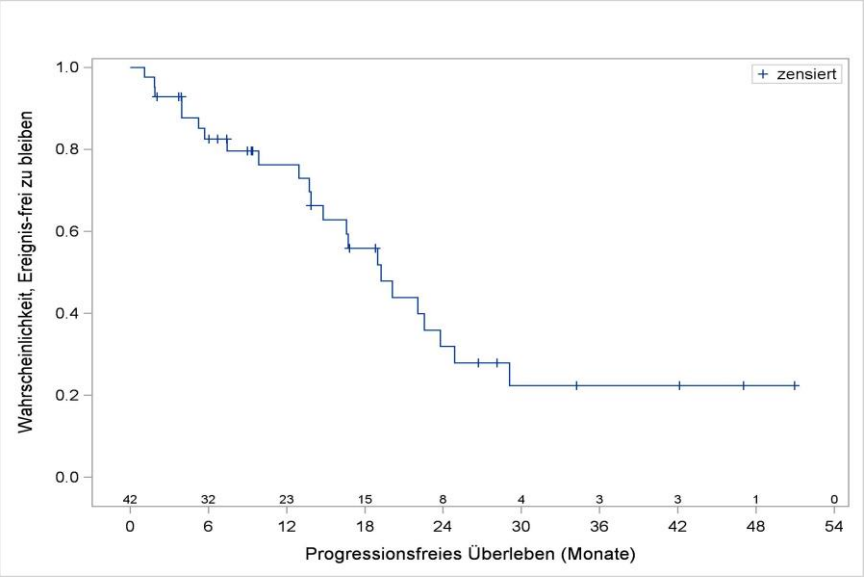


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - FAS

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	30 Monate	**42 Monate**
Progressionsfreies Überleben - Prüfarzt		
Anzahl Patienten, N	66	66
Ereignis, n (%)	32 (48,5)	32 (48,5)
Zensierung, n (%)	34 (51,5)	34 (51,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	19,3 [14,8; 22,6]	19,3 [14,8; 22,6]
Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
6 Monate	84,9 [72,9; 91,9]	84,9 [72,9; 91,9]
12 Monate	72,3 [57,9; 82,4]	72,3 [57,9; 82,4]
18 Monate	54,5 [38,8; 67,8]	54,5 [38,8; 67,8]
24 Monate	30,3 [16,4; 45,4]	30,3 [16,4; 45,4]
30 Monate	23,4 [10,9; 38,6]	23,4 [10,9; 38,6]
36 Monate	23,4 [10,9; 38,6]	23,4 [10,9; 38,6]
42 Monate	NA [NA; NA]	23,4 [10,9; 38,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

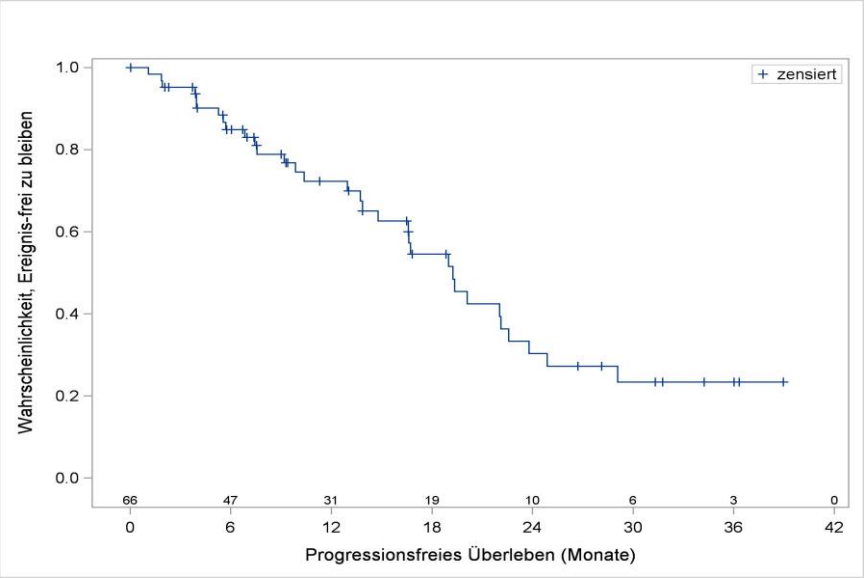


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

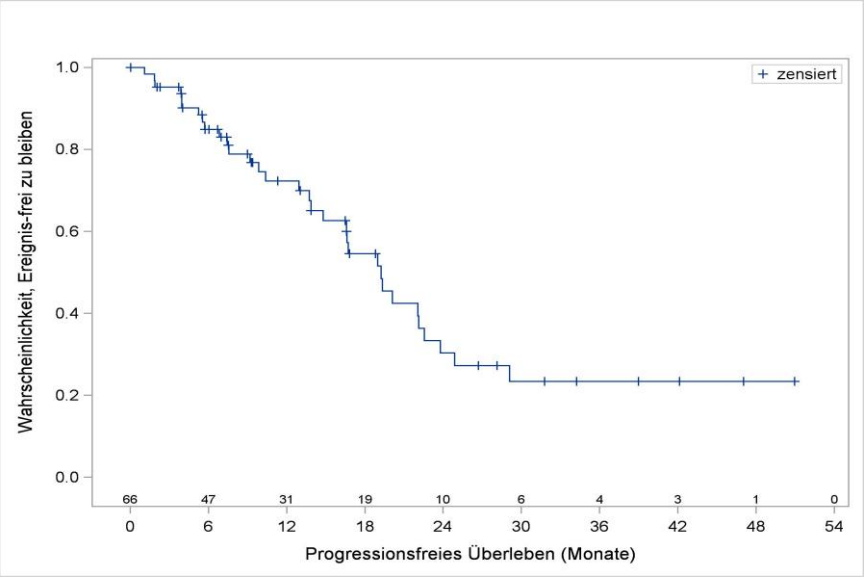


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PFS gemäß mRECIST basierend auf der Prüfarztbewertung (Tabelle 4-64) und dem pEAS-Analyseset, ergab sich ein Median des

progressionsfreien Überlebens zum Datenschnitt nach 42 Monaten von 20,1 Monaten, der etwas länger war im Vergleich zum Median basierend auf dem zentralen Review (Tabelle 4-63). Ein Progressionsereignis konnte zum Datenschnitt nach 30 und 42 Monaten bei 47,6 % der laBCC-Patienten in pEAS festgestellt werden.

Für die Ergebnisse des Endpunkts PFS gemäß RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung und dem pEAS-Analyseset (Tabelle 4-65) zeigte sich ein vergleichbarer Median des progressionsfreien Überlebens zum Datenschnitt nach 42 Monaten von 19,3 Monaten. Der Anteil der laBCC-Patienten mit einem Progressionsereignis betrug 54,8 %, welcher höher war im Vergleich zu dem Ergebnis der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gemäß mRECIST. Im Analyseset FAS (Tabelle 4-66) zeigte sich ebenfalls ein vergleichbarer Median des progressionsfreien Überlebens zum Datenschnitt nach 42 Monaten von 19,3 Monaten. Der Anteil der laBCC-Patienten mit einem Progressionsereignis betrug 48,5 %, welcher höher war im Vergleich zu dem Ergebnis der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gemäß mRECIST.

Insgesamt lässt sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen..

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für Sonidegib lag die Studie CLDE225A2201 (BOLT) vor und für die ZVT Vismodegib die Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie zur ZVT Vismodegib für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung, RECIST) dargestellt, da für den Datenschnitt des 30-Monats-Updates der Studie SHH4476g (ERIVANCE) keine Daten zum zentralen Review sowie mit mRECIST-Bewertung vorlagen. Da in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) keine Kaplan-Meier Plots vorlagen, konnten keine individuellen Daten rekonstruiert werden. Der historische Vergleich wurde daher nur auf Basis der Ereignisraten durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf Basis des FAS und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich.

Analyse Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde im Nutzendossier zu Vismodegib im Detail dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Mai 2013 dargestellt, die im historischen Vergleich verwendet werden. Der Datenschnitt ist im Nutzendossier zu Vismodegib als Update Monat 30 beschrieben und entspricht Monat 51 nach Studienbeginn.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung) aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen

Studie	Datenschnitt	N	n (%)
SHH4476g (ERIVANCE)	30. Mai 2013[a]	63	34 (54 %)
Quelle: Roche Pharma AG 2016 N: AnzahlPatienten; n: Anzahl Ereignisse			

Ein Kaplan-Meier Plot lag im Nutzendossier zu Vismodegib für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht vor (Roche Pharma AG 2016).

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung, RECIST) dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt PFS (Prüfarztbewertung, RECIST) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

	Sonidegib		Vismodegib		Historischer Vergleich	
Analyse	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Hauptanalyse[a]	66	32 (48 %)	63	34 (54%)	0,80 [0,40; 1,60]	0,90 [0,64; 1,26]
Sensitivitätsanalyse[b]	66	32 (48 %)	63	34 (54%)	0,80 [0,40; 1,60]	0,90 [0,64; 1,26]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn) b: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko						

Für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurde als Hauptanalyse der Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Datenschnitt

51 Monate nach Studienbeginn. In der Sensitivitätsanalyse wurde für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) der Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ebenfalls der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn.

In beiden Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

4.3.2.3.3.2 Morbidität

4.3.2.3.3.2.1 Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) (Kombination der kompletten Ansprechrate (CRR) und partiellen Ansprechrate (PRR)) – 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 ORR (Kombination der CRR und PRR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) setzt sich aus dem kompletten Ansprechen (complete response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR) zusammen. Die Bewerung erfolgte in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf Basis der mRECIST und RECIST 1.1-Kriterien durch den Prüfarzt oder ein IRC. Neben der ORR wurden auch CRR und die partielle Ansprechrate (partial response rate, PRR) untersucht und dargestellt. Zusätzlich zu CR, PR und PD wurden außerdem folgende Tumorbewertungen vorgenommen: • Stabile Erkrankung: weder eine ausreichende Reduktion um als CR oder PR eingestuft zu werden, noch ein ausreichend großer Anstieg um als PD eingestuft zu werden. • Unbekannt (unknown, UKN): die Progression wurde nicht dokumentiert und eine oder mehrere Läsionen wurden nicht untersucht bzw. wurden mit einer anderen Methode als zur Baseline untersucht. Da laBCC häufig mit Ulzerationen, Bildung von Zysten und Vernarbungen/Fibrosen einhergeht, und sich die Ränder der Läsionen nur schwer abgrenzen lassen, eignen sich die in der BOLT-Studie angewandten weiterentwickelten mRECIST-Kriterien besser als die klassischen RECIST/RECIST 1.1-Kriterien für die Bewertung des Krankheitsansprechens (Eisenhauer 2009; Lencioni 2010; Sun Pharmaceuticals 2017b; Therasse 2000). mRECIST ist ein stringentes multimodales zusammengesetztes Bewertungsinstrument zur Beurteilung des Ansprechens über folgende der Dimensionen (Lencioni 2010): • Klinischer Tumorbewertung mittels Farbfotografien (zusammengesetzt aus externer Tumorgröße, dem Vorhandensein von Ulzerationen bei Studienbeginn und dem Auftreten neuer Läsionen) • Radiografische Tumorbewertung mittels Magnetresonanztomografie (magnetic resonance imaging, MRI)-Aufnahmen • Histologische Tumorbiopsien. <u>Farbfotografien</u> Auf Fotografien erfolgte die Messung der Läsionen direkt auf den Bildern, wobei die Ränder der Läsion auf der Haut des Patienten nachgezeichnet werden sollten. Gemäß angepassten WHO-Kriterien wurde die Größe der Läsion als Summe der längsten perpendikulären Durchschnitte gemessen (sum of the product of the perpendicular diameters, SPD). Eine Vergrößerung um mindestens 25 % des SPD gegenüber Baseline wurde als PD gewertet. Eine Verringerung des SPD um mindestens 50 % gegenüber Baseline als PR. Als CR war das vollständige Verschwinden der Ziel-Läsion definiert.

Studie	Operationalisierung
	Magnetresonanztomografie (MRI) Die lokal begrenzten/Weichteil-MRI-Bilder des Tumors wurden nach der Aufnahme direkt an das IRC gesendet, welches untersuchte, ob die Bilder sich für die Bewertung des Tumors eigneten. Falls das IRC entschied, dass sich die Bilder für eine Bewertung des Ansprechens des Tumors eignen, sollten alle nachfolgenden Untersuchungen auf MRI und Farbfotografien basieren, falls die zentrale Instanz entschied, dass sich die MRI-Bilder eines Patienten die Bewertung des Tumors nicht zulassen, wurden in der Folge ausschließlich Farbfotografien herangezogen. Messungen lokal begrenzter/Weichteil-MRI-Bilder basierten auf den mRECIST- oder RECIST 1.1-Kriterien. Gemessen wurde der längste eindimensionale Querschnitt der Läsion. Bewertungen des Ansprechens basierten auf der Summe der längsten Querschnitte (sum of the longest diameters, SLD). Nach Möglichkeit sollte die Messung an kontrastverstärkten MRI-Bildern erfolgen, wobei die Aufnahmeebene zwischen den Aufnahmen der verschiedenen Zeitpunkte konsistent bleiben sollte. Um einen validen Vergleich zwischen Tumordaten zu ermöglichen und Uniformität der Untersuchungen des Tumoransprechens sowie der Krankheitsprogression zu gewährleisten, wurden folgende Maßnahmen allen Studienzentren getroffen: • Alle Tumorbewertungen eines Patienten wurden durch denselben lokalen Radiologen bzw. Arzt durchgeführt • Alle Läsionen (Ziel- oder nicht-Ziel-Läsionen), die zur Baseline identifiziert wurden, wurden im Verlauf der Studie gemäß Plan regelmäßig überprüft und bewertet. Falls möglich, sollte die gleiche Methodik wie zur Baseline bis zum Ende der Studie angewandt werden. Eine Vergrößerung um mindestens 20 % (mind. 5 mm) des SLD gegenüber Baseline wurde als Krankheitsprogression (progression of disease, PD) gewertet. Eine Verringerung des SLD um mindestens 30 % gegenüber Baseline als PR. Als CR war das vollständige Verschwinden der Ziel-Läsion definiert. Farbfotografien Auf Fotografien erfolgte die Messung der Läsionen direkt auf den Bildern, wobei die Ränder der Läsion auf der Haut des Patienten nachgezeichnet werden sollten. Gemäß angepassten WHO-Kriterien wurde die Größe der Läsion als Summe der längsten perpendikulären Durchschnitte gemessen (sum of the product of the perpendicular diameters, SPD). Eine Vergrößerung um mindestens 25 % des SPD gegenüber Baseline wurde als PD gewertet. Eine Verringerung des SPD um mindestens 50 % gegenüber Baseline als PR. Als CR war das vollständige Verschwinden der Ziel-Läsion definiert. Histologische Proben Beim Screening sollten Patienten mit zugänglichen laBCC-Läsionen Stanzbiopsien vorlegen, die innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung entnommen wurden. Von Patienten, deren laBCC nicht zugänglich war (z.B. Patienten mit laBCC an anatomisch schwer zugänglichen Stellen), wurde zum Screening eine archivierte Tumorprobe verlangt. Die Tumorbiopsien dienten der histologischen Bestätigung der BCC-Diagnose, der Einordnung des histologischen Subtyps und wurden u.a. für Biomarker-Analysen verwendet. Die histologische Bewertung des Vorliegens von BCC wurde durch ein unabhängiges Auftragsforschungsinstitut durchgeführt (contract research organization, CRO). Darüber hinaus wurde von allen Patienten mit zugänglichen Läsionen Biopsien zur Woche 9 und 17 sowie zum Zeitpunkt der PD und am Ende der Studie (end of trial, EoT) (falls dies nicht dem Zeitpunkt der PD entsprach) entnommen, zum Zweck der • unabhängigen zentralen Histopathologie und zentralen Biomarkeranalyse

Studie	Operationalisierung
	• Bestätigung des Ausmaßes des Tumoransprechens (Histologische Klärung) durch das Vorhandensein oder nicht-Vorhandensein von Tumorzellen bei Patienten bei denen ein CR festgestellt wurde und bei denen Unklarheit über die Beschaffenheit der noch vorhandenen Läsion herrschte (Geschwür, Zyste oder Narbengewebe/Fibrose) • Bestätigung des Vorhandenseins von Tumorzellen bei Patienten mit bestätigtem PR oder stabiler Erkrankung mit behandlungsbedingten Zysten, Narbenbildung oder Geschwüren Mindesten zwei 3 - 4 mm Stanzbiopsien sollten zur Bestätigung des Vorhandenseins oder nicht-Vorhandenseins von Tumorzellen (d.h. Bestätigung einer CR oder PR, oder wenn das Ansprechen des Tumors unklar war) von Ziel-Läsionen entnommen werden. Biopsien sollten ca. 4 Wochen nach der Bestätigung des objektiven Tumoransprechens (d.h. dem Zeitpunkt des MRI bzw. der Farbfotografie) aus einer zentralen Stelle in der Läsion (mind. 3 mm Abstand zu den äußeren Rändern der Läsion) entnommen werden. Biopsien, die zu einem anderen Zweck als der Bestätigung der Erkrankung entnommen wurden (d.h. zu Woche 9, 17, zum Ende der Studie oder bei PD) konnten von jeder repräsentativen Läsion entnommen werden. Alle Biopsien, die während der Studie entnommen wurden, sollten vor der Einnahme der Studienmedikation und nach allen anderen Studienuntersuchungen entnommen werden. Alle Biopsien wurden durch einen unabhängigen zentralen Histopathologen überprüft. Die Untersuchung des Tumors zur Baseline erfolgte innerhalb eines Zeitraums von ≤ 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. Weitere Bewertungen des Ansprechens erfolgten zu den Wochen 5, 9 und 17 (± 3 Tage), anschließend alle 8 Wochen (± 3 Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± 3 Tage), bis eine Krankheitsprogression nachgewiesen wurden, der Patient mit einer neuen anti-neoplastischen Therapie begann, oder Loss to Follow-up, je nachdem was zuerst eintrat. Für die Bewertung des Ansprechens wurden Ziel-Läsionen bei Patienten definiert. Als Ziel-Läsionen galten solche, deren Größe bewertet mittels MRI oder Farbfotografie mindestens ≥ 10 mm in einer Dimension betrug. Läsionen, die in der Vergangenheit mittels RT behandelt wurden, waren ausgeschlossen (nicht-Ziel-Läsionen), mit Ausnahme von Läsionen, die seit der letzten Bestrahlung eine deutliche Progression aufwiesen, die als Ziel-Läsionen in Frage kamen. Die Bewertung einer Ziel-Läsion nach mRECIST erfolgte auf Grundlage des Schemas in Tabelle 4-12. Der Kompositendpunkt OR wurde auf Grundlage von MRI, Farbfotografie und histopathologischem Befund nach mRECIST bewertet und gemäß Schema in Tabelle 4-13 ausgewertet. Im vorliegenden Dossier wurde die ORR, bewertet durch ein IRC gemäß mRECIST-Kriterien auf Basis des pEAS für Patienten mit laBCC als Hauptanalyse dargestellt. Um die Robustheit des ORR-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt ORR dargestellt: • Bewertung gemäß mRECIST durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im FAS
SHH4476g (ERIVANCE)	Das ORR ist definiert als komplettes oder partielles Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Patienten ohne Messwert wurden als Non-Responder klassifiziert. Für den Monat 30 liegen nur Daten für die Prüfarztbewertung mit RECIST 1.0 vor. Diese wurde im indirekten Vergleich verwendet.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016 CR: komplettes Ansprechen (complete response); CRR: komplette Ansprechrate (complete response rate); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PD: Krankheitsprogression; pEAS: primary Efficacy Analysis Set; PR: partielles Ansprechen (partial response); PRR: partielle Ansprechrate (partial response rate)	

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung der Endpunkte ORR, CRR, und PRR sichergestellt war. Die Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts ORR (einschließlich CRR und PRR) basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt für ORR, CRR oder PRR nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR, einschließlich CRR und PRR, als niedrig eingestuft.

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Vismodegib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

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

Hauptanalyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
ORR - Zentraler Review		
Anzahl Patienten, N	42	42
ORR (Kombination der CRR und PRR), n (%) [95 %-KI]	23 (54,8) [38,7; 70,2]	23 (54,8) [38,7; 70,2]
CR, n (%) [95 %-KI]	2 (4,8) [0,6; 16,2]	2 (4,8) [0,6; 16,2]
PR, n (%) [95 %-KI]	21 (50,0) [34,2; 65,8]	21 (50,0) [34,2; 65,8]
Bestes Gesamtansprechen		
Stabile Erkrankung, n (%) [95 %-KI]	16 (38,1) [23,6; 54,4]	16 (38,1) [23,6; 54,4]
PD, n (%) [95 %-KI]	0 (0,0) [0,0; 8,4]	0 (0,0) [0,0; 8,4]
Unbekannt, n (%) [95 %-KI]	3 (7,1) [1,5; 19,5]	3 (7,1) [1,5; 19,5]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response)		

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) nach 42 Monaten sprachen 23 (54,8 %) laBCC-Patienten basierend auf der Analyse des zentralen Reviews auf

die Behandlung an. Bei zwei Patienten (4,8 %) konnte dabei ein komplettes Ansprechen festgestellt werden, bei 21 (50,0 %) Patienten ein partielles Ansprechen (siehe Tabelle 4-71).

Sensitivitätsanalyse: mRECIST – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
ORR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
ORR (Kombination der CRR und PRR), n (%) [95 %-KI]	30 (71,4) [55,4; 84,3]	30 (71,4) [55,4; 84,3]
CR, n (%) [95 %-KI]	4 (9,5) [2,7; 22,6]	4 (9,5) [2,7; 22,6]
PR, n (%) [95 %-KI]	26 (61,9) [45,6; 76,4]	26 (61,9) [45,6; 76,4]
Bestes Gesamtansprechen		
Stabile Erkrankung, n (%) [95 %-KI]	9 (21,4) [10,3; 36,8]	9 (21,4) [10,3; 36,8]
PD, n (%) [95 %-KI]	1 (2,4) [0,1; 12,6]	1 (2,4) [0,1; 12,6]
Unbekannt, n (%) [95 %-KI]	2 (4,8) [0,6; 16,2]	2 (4,8) [0,6; 16,2]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response)		

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
ORR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
ORR (Kombination der CRR und PRR), n (%) [95 %-KI]	28 (66,7) [50,4; 80,4]	28 (66,7) [50,4; 80,4]
CR, n (%) [95%-KI]	13 (31,0) [17,6; 47,1]	13 (31,0) [17,6; 47,1]
PR, n (%) [95%-KI]	15 (35,7) [21,6; 52,0]	15 (35,7) [21,6; 52,0]
Bestes Gesamtansprechen		
Stabile Erkrankung, n (%) [95%-KI]	11 (26,2) [13,9; 42,0]	11 (26,2) [13,9; 42,0]
PD, n (%) [95%-KI]	3 (7,1) [1,5; 19,5]	3 (7,1) [1,5; 19,5]
Unbekannt, n (%) [95%-KI]	0 (0,0) [0,0; 8,4]	0 (0,0) [0,0; 8,4]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PD: progressive Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response)		

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - FAS

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Kombination der CRR und PRR) (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
ORR - Prüfarzt		
Anzahl Patienten (N)	66	66

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Ereignisse, n (%) [95 %-KI]	41 (62,1) [49,3; 73,8]	41 (62,1) [49,3; 73,8]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%) [95 %-KI]	18 (27,3) [17,0; 39,6]	18 (27,3) [17,0; 39,6]
PR, n (%) [95 %-KI]	23 (34,8) [23,5; 47,6]	23 (34,8) [23,5; 47,6]
Stabile Erkrankung, n (%) [95 %-KI]	19 (28,8) [18,3; 41,2]	19 (28,8) [18,3; 41,2]
PD, n (%) [95 %-KI]	3 (4,5) [0,9; 12,7]	3 (4,5) [0,9; 12,7]
Unbekannt, n (%) [95 %-KI]	3 (4,5) [0,9; 12,7]	3 (4,5) [0,9; 12,7]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); PD: progressive Erkrankung (progressive disease)		

Bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts ORR (Kombination der CRR und PRR) gemäß mRECIST basierend auf der Prüfarztbewertung und dem pEAS (Tabelle 4-72) ergaben sich insgesamt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse (Tabelle 4-71). Durch die Prüfärzte wurde nach 42 Monaten bei 71,4 % der laBCC-Patienten ein objektives Ansprechen auf die Behandlung festgestellt. Dabei resultierte für vier Patienten (9,5 %) ein komplettes Ansprechen und für 26 (61,9 %) Patienten ein partielles Ansprechen.

Ergänzend wurden die Ergebnisse des Endpunkts ORR (Kombination der CRR und PRR) gemäß RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung und dem pEAS dargestellt (Tabelle 4-74). Dabei konnte ein höherer Anteil der Patienten mit einer CR (31,0 %) ermittelt werden, im Vergleich zu dem Ergebnis der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gemäß mRECIST. Für FAS (Tabelle 4-74) konnte ebenfalls ein höherer Anteil der Patienten mit einer CR (27,3 %) ermittelt werden, im Vergleich zu dem Ergebnis der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gemäß mRECIST.

Insgesamt lässt sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR (Kombination aus CRR und PRR) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für Sonidegib lag die Studie CLDE225A2201 (BOLT) vor, für die ZVT Vismodegib die Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie zur ZVT Vismodegib für den Endpunkt ORR (Prüfarztbewertung, RECIST) dargestellt. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) auf Basis des FAS und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich.

Analyse Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde im Nutzendossier zu Vismodegib im Detail dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Mai 2013 dargestellt, die im historischen Vergleich verwendet werden. Der Datenschnitt ist im Nutzendossier zu Vismodegib als Update Monat 30 beschrieben und entspricht Monat 51 nach Studienbeginn.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt ORR (Prüfarztbewertung, RECIST 1.0) aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen

Studie	Datenschnitt	Endpunkt	N	n (%)
SHH4476g (ERIVANCE)	30. Mai 2013	ORR	63	38 (60 %)
		CR	63	20 (32 %)
		PR	63	18 (29 %)

Quelle: Roche Pharma AG 2016
CR: komplettes Ansprechen (complete response); N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response)

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR (Prüfarztbewertung, RECIST) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

	Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
Analyse	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR (95 % KI)**	**RR (95 % KI)**
Hauptanalyse[c]	66	41 (62 %)	63	38 (60 %)	1,08 [0,53; 2,19]	1,03 [0,78; 1,36]
Sensitivitätsanalyse[d]	66	41 (62 %)	63	38 (60 %)	1,08 [0,53; 2,19]	1,03 [0,78; 1,36]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c

c: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

d: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko

Tabelle 4-77: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die Komponenten CR und PR (Prüfarztbewertung, RECIST) des Endpunkts ORR aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

		Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
Analyse	**ORR Komponente**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR (95 % KI)**	**RR (95 % KI)**
Hauptanalyse[c]	CR	66	18 (27 %)	63	20 (32 %)	0,81 [0,38; 1,72]	0,86 [0,50; 1,47]
	PR	66	23 (35 %)	63	18 (29 %)	1,34 [0,63; 2,82]	1,22 [0,73; 2,03]
Sensitivitätsanalyse[d]	CR	66	18 (27 %)	63	20 (32 %)	0,81 [0,38; 1,72]	0,86 [0,50; 1,47]
	PR	66	23 (35 %)	63	18 (29 %)	1,34 [0,63; 2,82]	1,22 [0,73; 2,03]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c

c: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

d: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RR: ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); RR: relatives Risiko

Für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurde als Hauptanalyse der Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn. In der Sensitivitätsanalyse wurde für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) der Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ebenfalls der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn.In beiden Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib (Tabelle 4-76). In den Einzelkomponenten CR und PR zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib und Vismodegib (Tabelle 4-77).

4.3.2.3.3.2.2 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 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Die DoR entspricht der Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis hin zur ersten PD oder bis zum Tod aufgrund der Krebserkrankung und wurde analog zu OR mit Hilfe der mRECIST- oder RECIST 1.1-Kriterien ermittelt. Falls die Erkrankung nicht fortgeschritten ist und der Patient auch keine weiteren antineoplastischen Therapien erhalten hat, wurde der Patient zur letzten Messung zensiert. Falls der Patient eine zusätzliche antineoplastische Therapie erhielt, wurde der letzte gemessene Zeitpunkt vor Beginn der Therapie herangezogen. Im vorliegenden Dossier wurde die DoR, bewertet durch ein IRC gemäß mRECIST-Kriterien auf Basis des pEAS für Patienten mit laBCC als Hauptanalyse dargestellt. Um die Robustheit des DoR-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt: • Bewertung gemäß mRECIST durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im FAS
SHH4476g (ERIVANCE)	Es lagen keine Daten vor, die einen historischen Vergleich erlaubten.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a CR: komplettes Ansprechen (complete response); DoR: Dauer des Ansprechens (duration of response); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD: Krankheitsprogression; pEAS: primary Efficacy Analysis Set; PR: partielles Ansprechen (partial response)	

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DoR – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DoR als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt DoR – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
DoR - Zentraler Review		
Anzahl Patienten, N	23	23
Ereignis, n (%)	9 (39,1)	10 (43,5)
Zensierung, n (%)	14 (60,9)	13 (56,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	12,9 [7,4; NA]	12,9 [7,4; NA]
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, % [95 %-KI]		
6 Monate	85,7 [62,0; 95,2]	85,7 [62,0; 95,2]
12 Monate	56,4 [30,7; 75,8]	56,4 [30,7; 75,8]
18 Monate	48,4 [22,9; 69,9]	48,4 [22,9; 69,9]
24 Monate	48,4 [22,9; 69,9]	48,4 [22,9; 69,9]
30 Monate	NA [NA; NA]	48,4 [22,9; 69,9]
36 Monate	NA [NA; NA]	32,2 [7,3; 61,3]
42 Monate	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

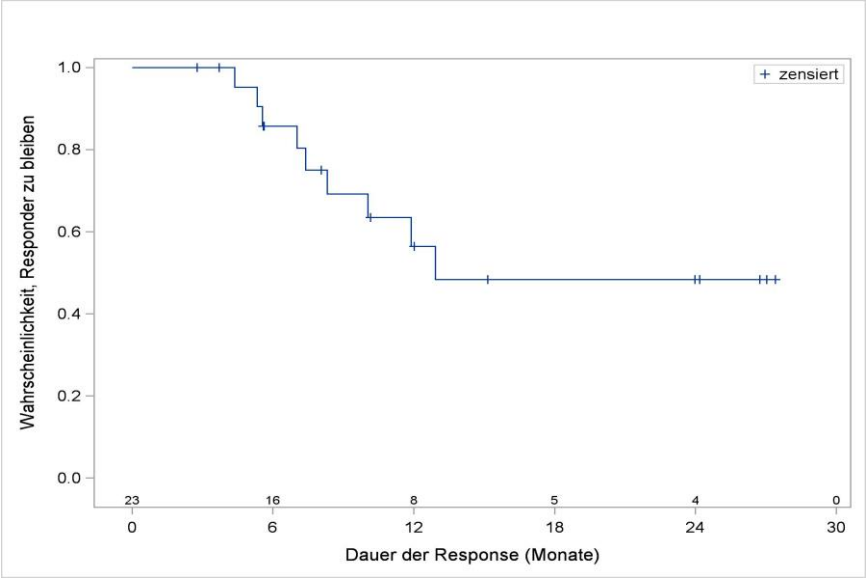


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

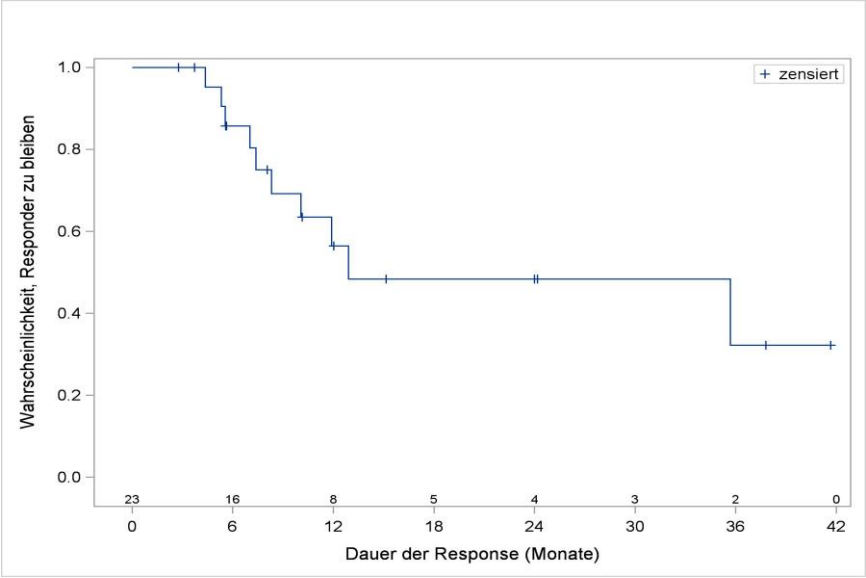


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) nach 42 Monaten betrug die mediane DoR basierend auf der Analyse des zentralen Reviews 12,9 Monate. Zum

Datenschnitt nach 30 Monaten wurde durch den zentralen Review für 23 (39,1 %) laBCC-Patienten mit einem objektiven Ansprechen ein Progressionsereignis (PD oder Tod jeglicher Ursache) gemäß mRECIST festgestellt. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 42 Monaten betrug der Anteil 43,5 % (Tabelle 4-80).

Sensitivitätsanalyse: mRECIST – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
DoR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	30	30
Ereignis, n (%)	15 (50,0)	15 (50,0)
Zensierung, n (%)	15 (50,0)	15 (50,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	18,2 [12,9; 23,0]	18,2 [12,9; 23,0]
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, % [95 %-KI]		
6 Monate	92,9 [74,3; 98,2]	92,9 [74,3; 98,2]
12 Monate	79,8 [57,8; 91,1]	79,8 [57,8; 91,1]
18 Monate	50,4 [27,9; 69,2]	50,4 [27,9; 69,2]
24 Monate	26,1 [8,9; 47,5]	28,0 [10,6; 48,6]
30 Monate	26,1 [8,9; 47,5]	28,0 [10,6; 48,6]
36 Monate	NA [NA; NA]	28,0 [10,6; 48,6]
42 Monate	NA [NA; NA]	28,0 [10,6; 48,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

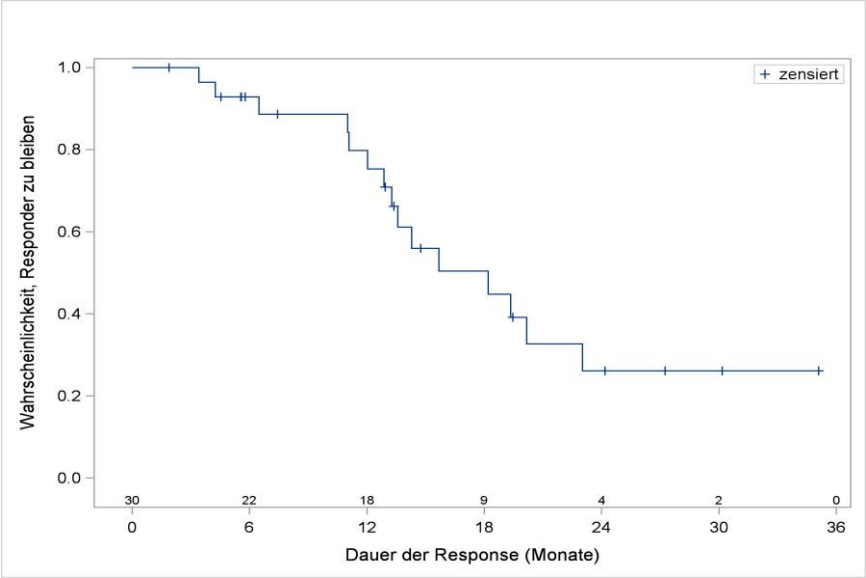


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

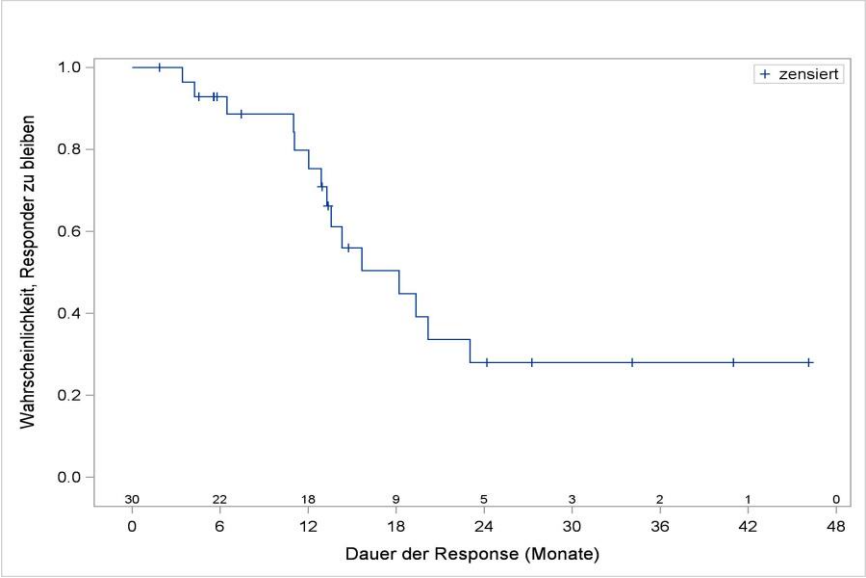


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
DoR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	28	28
Ereignis, n (%)	14 (50,0)	14 (50,0)
Zensierung, n (%)	14 (50,0)	14 (50,0)
Median (in Monaten) [95%-KI]	18,3 [12,0; NA]	18,3 [12,0; NA]
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
6 Monate	96,2 [75,7; 99,4]	96,2 [75,7; 99,4]
12 Monate	77,3 [53,5; 89,9]	77,3 [53,5; 89,9]
18 Monate	52,7 [29,7; 71,3]	52,7 [29,7; 71,3]
24 Monate	30,1 [11,8; 51,0]	31,6 [13,2; 52,0]
30 Monate	30,1 [11,8; 51,0]	31,6 [13,2; 52,0]
36 Monate	NA [NA; NA]	31,6 [13,2; 52,0]
42 Monate	NA [NA; NA]	31,6 [13,2; 52,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

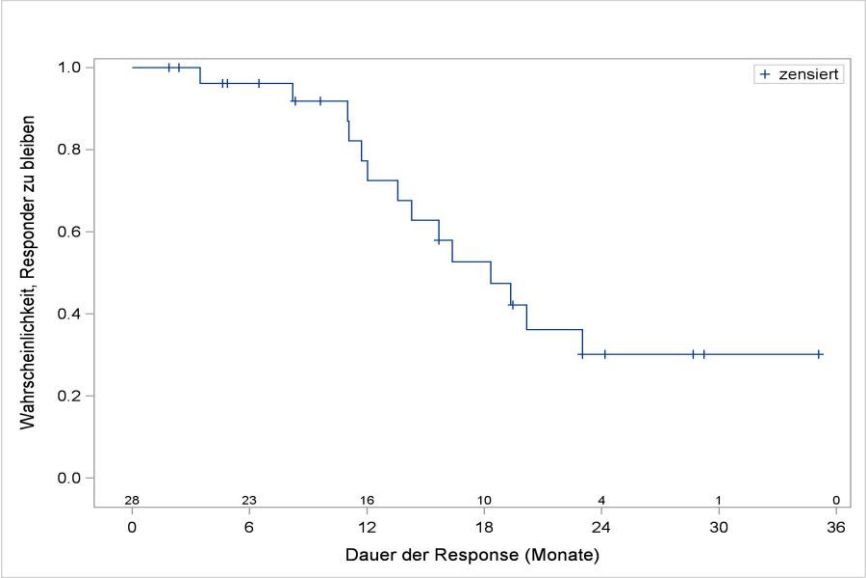


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

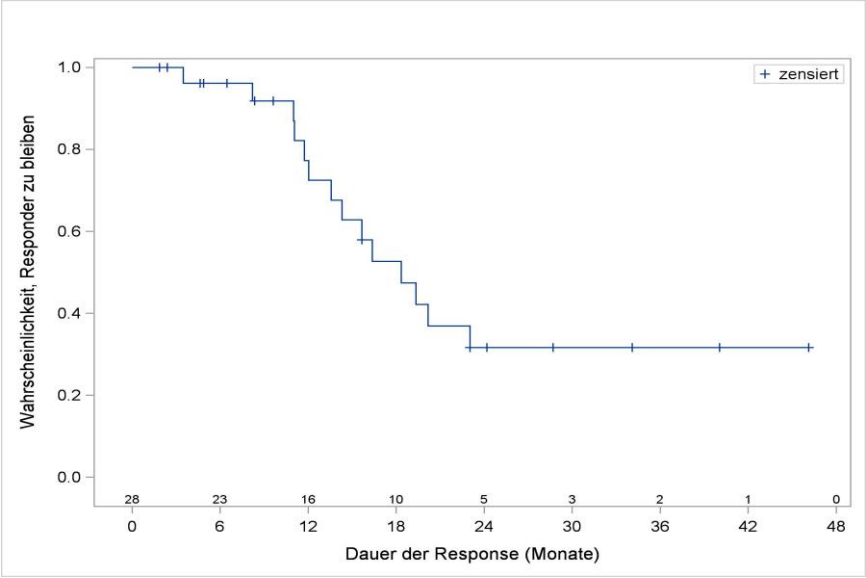


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - FAS

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Dauer des Ansprechens - Prüfarzt		
Anzahl Patienten, N	41	41
Ereignis, n (%)	20 (48,8)	20 (48,8)
Zensierung, n (%)	21 (51,2)	21 (51,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,4 [12,0; 20,2]	16,4 [12,0; 20,2]
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, % [95%-KI]		
6 Monate	94,3 [78,9; 98,5]	94,3 [78,9; 98,5]
12 Monate	70,1 [50,1; 83,3]	70,1 [50,1; 83,3]
18 Monate	47,7 [28,5; 64,6]	47,7 [28,5; 64,6]
24 Monate	26,5 [11,3; 44,4]	27,8 [12,6; 45,4]
30 Monate	26,5 [11,3; 44,4]	27,8 [12,6; 45,4]
36 Monate	NA [NA; NA]	27,8 [12,6; 45,4]
42 Monate	NA [NA; NA]	27,8 [12,6; 45,4]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar		

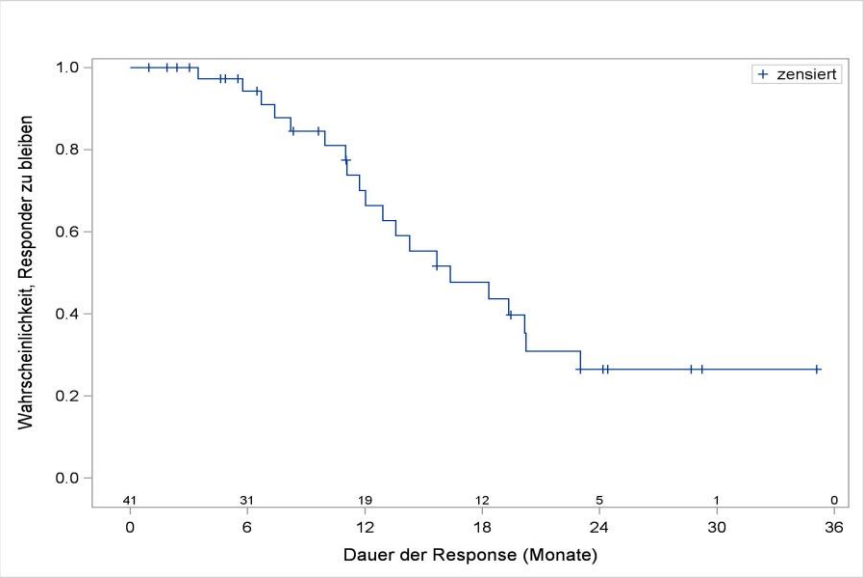


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

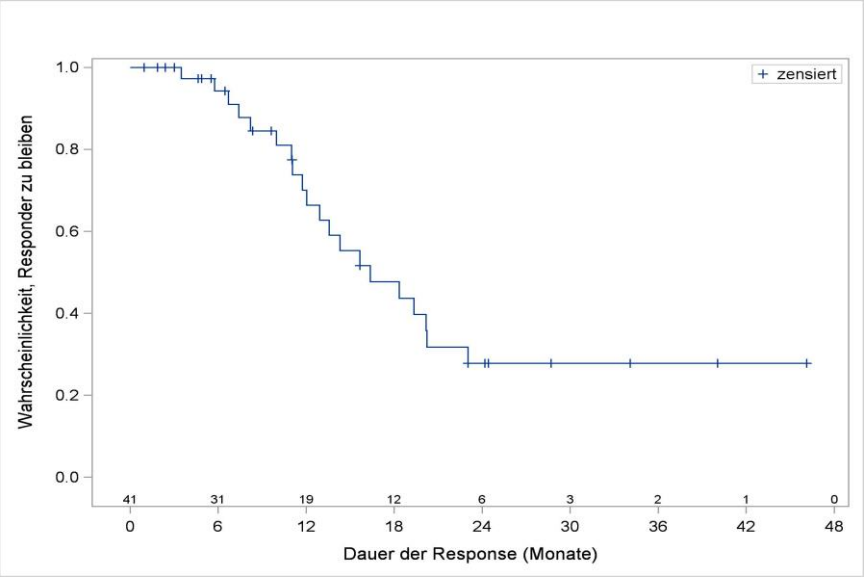


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt DoR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Bei den Sensitivitätsanalysen des Endpunkts DoR gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung (Tabelle 4-81 und Tabelle 4-83) ergaben sich für pEAS

vergleichbare DoR zum Datenschnitt nach 42 Monaten von 18 Monaten, welche leicht länger war im Vergleich zum Median basierend auf den zentralen Review (Tabelle 4-80). Bei beiden Sensitivitätsanalysen wurde für 50 % der laBCC-Patienten mit einem objektiven Ansprechen durch die Prüfarztbewertung ein Progressionsereignis (PD oder Tod jeglicher Ursache) festgestellt. Für die Sensitivitätsanalyse im FAS ergaben sich vergleichbare DoR zum Datenschnitt nach 42 Monaten von etwa 16 Monaten. Auch war der Anteil der Progressionsereignisse bei FAS mit 49 % sehr ähnlich zu den Ergebnissen für pEAS.

Insgesamt lässt sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt DoR sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für den Endpunkt DoR lagen in der Vismodegib-Studie ERIVANCE nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

4.3.2.3.3.2.3 Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR) – 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 TTR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Die TTR ist definiert als Zeit seit dem Einschluss in die Studie bis zum Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens (OR) des Tumors (CR oder PR) bewertet nach mRECIST oder RECIST 1.1 durch den Prüfarzt oder ein IRC. Im vorliegenden Dossier wurde TTR, bewertet durch ein IRC gemäß mRECIST-Kriterien auf Basis des pEAS für Patienten mit laBCC als Hauptanalyse dargestellt. Um die Robustheit des TTR-Schätzers zu beurteilen, werden folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt: • Bewertung gemäß mRECIST durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im pEAS • Bewertung gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt für die 30- und 42-Monats-Datenschnitte im FAS
SHH4476g (ERIVANCE)	Es lagen keine Daten vor, die einen historischen Vergleich erlaubten.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; pEAS: primary Efficacy Analysis Set; PR: partielles Ansprechen (partial response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (time to tumor response)	

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTR – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (mRECIST) – Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
TTR - Zentraler Review		
Anzahl Patienten, N	42	42
Anzahl Patienten mit Ansprechen, n	23	23
Median (in Monaten) [95%-KI]	4,0 [3,7; 5,6]	4,0 [3,7; 5,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)		

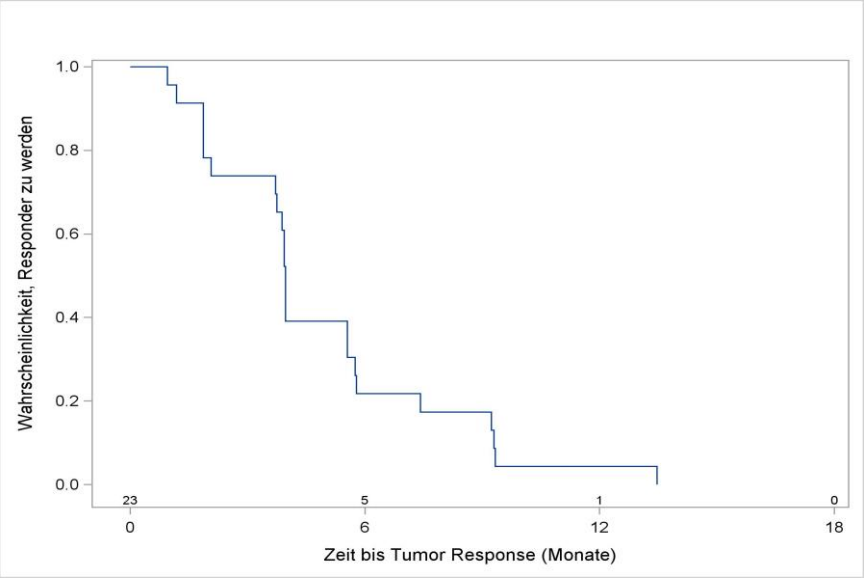


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

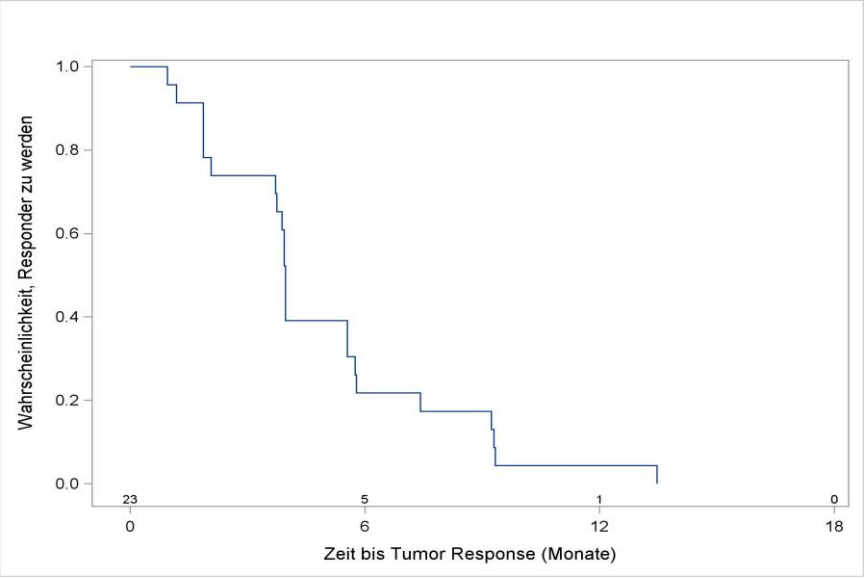


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Zentraler Review aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Bei den 23 laBCC-Patienten, die durch den zentralen Review gemäß mRECIST auf die Therapie ansprachen, betrug die mediane TTR 4,0 Monate [3,7; 5,6] (Tabelle 4-86).

Sensitivitätsanalyse: mRECIST – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (mRECIST) – Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
TTR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
Anzahl Patienten mit Ansprechen, n	30	30
Median (in Monaten) [95 %-KI]	1,9 [1,8; 3,9]	1,9 [1,8; 3,9]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)		

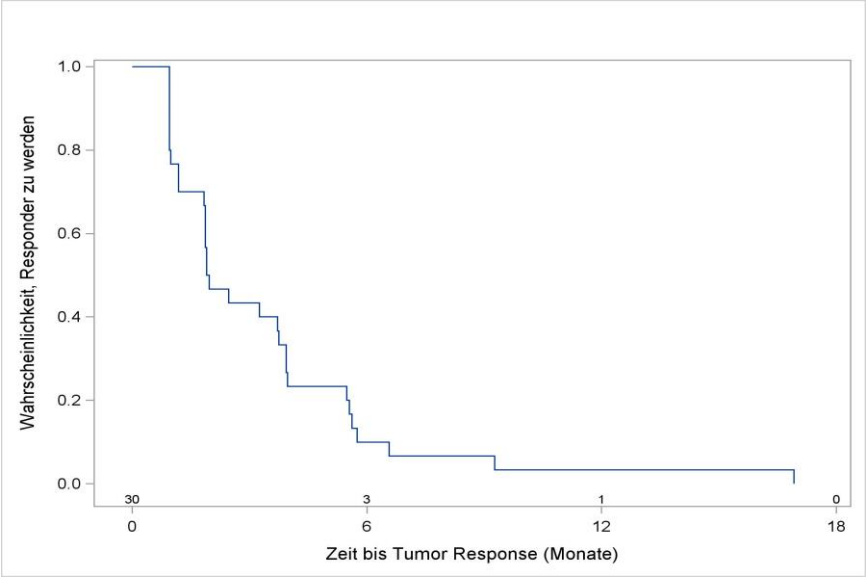


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

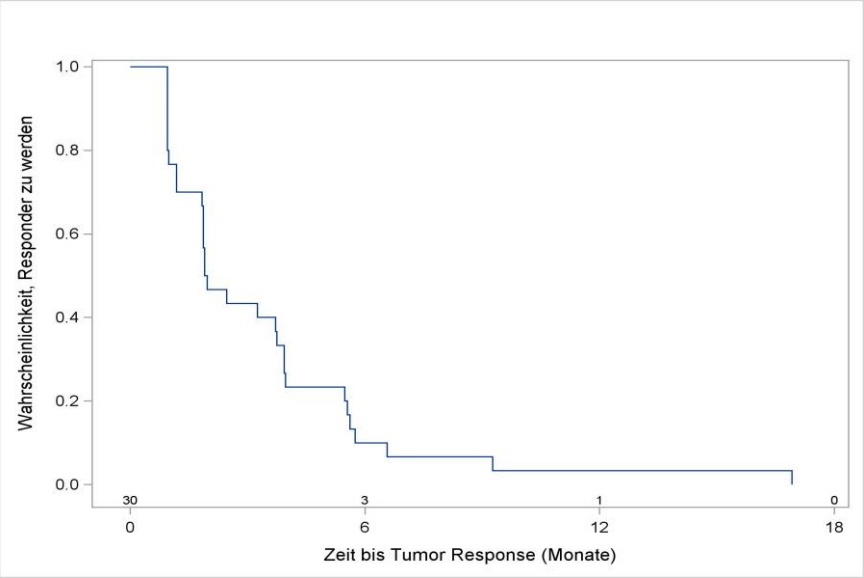


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (mRECIST) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - pEAS

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
TTR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, N	42	42
Anzahl Patienten mit Ansprechen	28	28
Median (in Monaten) [95%-KI]	3,5 [1,9; 4,0]	3,5 [1,9; 4,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)		

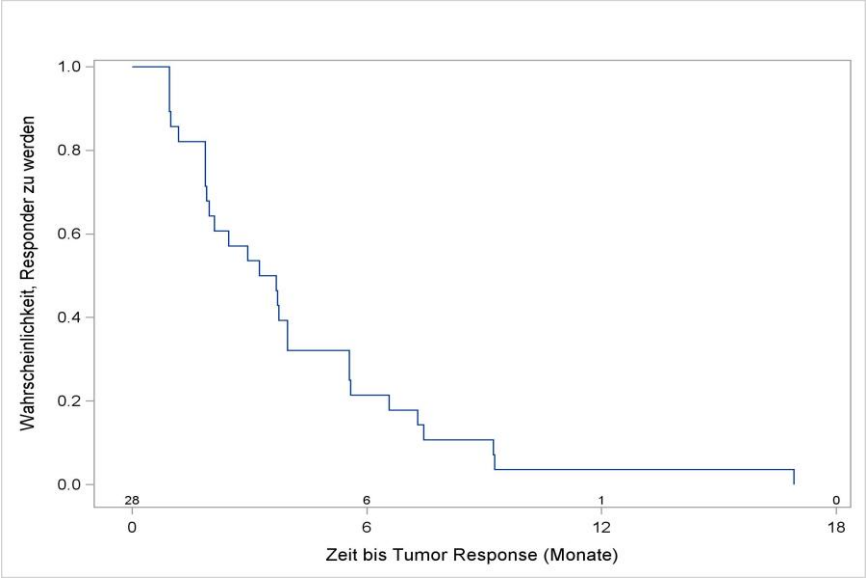


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

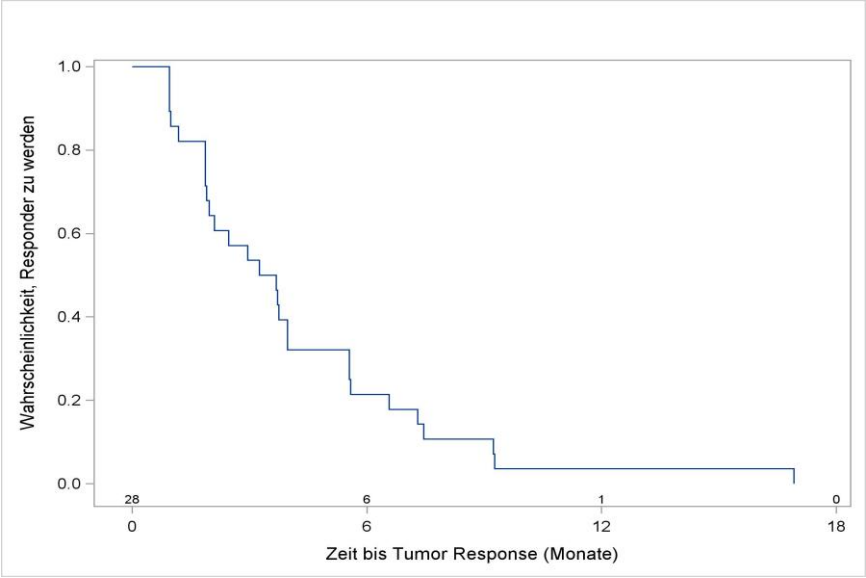


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Sensitivitätsanalyse: RECIST 1.1 – Prüfarztbewertung - FAS

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	30 Monate	**42 Monate**
TTR - Prüfarztbewertung		
Anzahl Patienten, n	41	41
Median (in Monaten) [95 %-KI]	3,7 [2,0; 5,6]	3,7 [2,0; 5,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)		

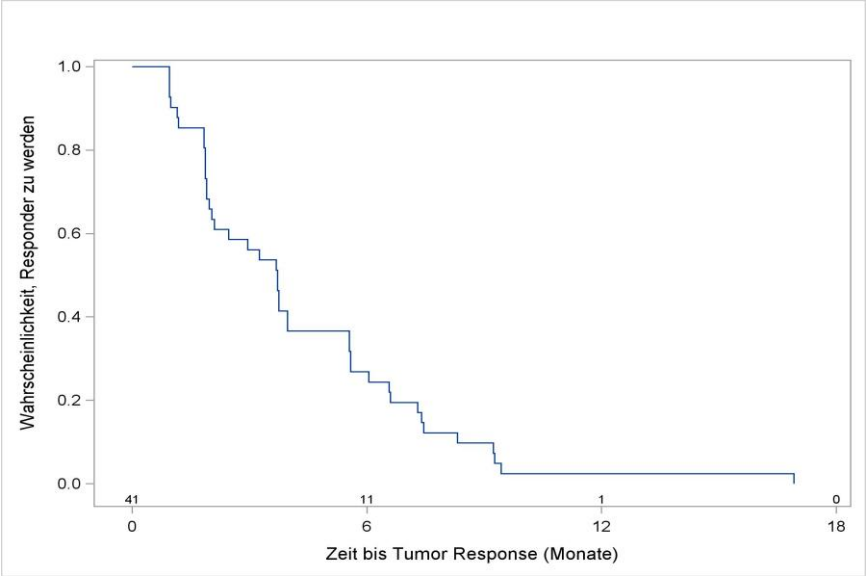


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

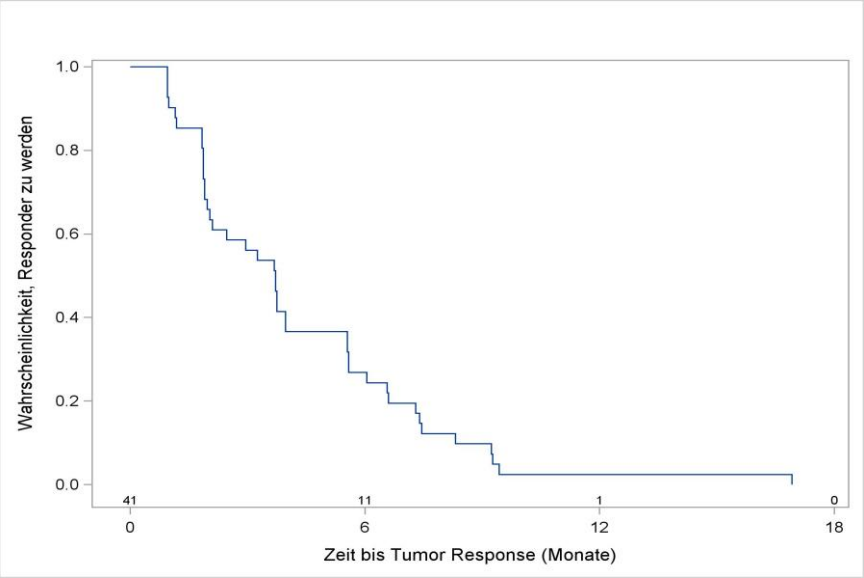


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt TTR (RECIST 1.1) - Prüfarztbewertung aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts TTR gemäß mRECIST basierend auf der Prüfarztbewertung und dem pEAS (Tabelle 4-87) ergab sich eine mediane Dauer bis zum Erreichen eines objektiven Ansprechens von 1,9 Monaten, welche kürzer war im Vergleich zum Median basierend auf den zentralen Review (Tabelle 4-86).

Ergänzend wurden die Ergebnisse des Endpunkts TTR gemäß RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung für pEAS und FAS dargestellt (Tabelle 4-89). Dabei ergab sich eine mediane Dauer bis zum Erreichen eines objektiven Ansprechens von 3,5 bzw. 3,7 Monaten.

Insgesamt lässt sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt TTR sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für den Endpunkt TTR lagen in der Vismodegib-Studie ERIVANCE nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

4.3.2.3.3.2.4 EORTC QLQ-C30 (Symptome) – 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 4-90: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für den Endpunkt Morbidität werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Atemnot • Insomnie • Appetitlosigkeit • Obstipation • Diarrhö Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt. Im vorliegenden Dossier wurden für den PRO EORTC QLQ-C30 (Symptome) Responderanalysen und der Verlauf dargestellt. Die Responder-Analysen basierten auf dem Anteil der Patienten mit einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte von Baseline bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (73 Wochen). Dabei wurden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte der einzelnen Symptomskalen beschreiben. Der Verlauf (Veränderung ab Baseline) wurde als unterstützende Analyse gezeigt. Dabei wurde der mittlere Ausgangswert und der Standardabweichung der einzelnen Symptomskalen tabellarisch und der Verlauf grafisch dargestellt. Die Hauptanalyse basierte auf dem pEAS. Um die Robustheit des Ergebnisses zu beurteilen, wurde zusätzlich die Analyse des Endpunkts auf Basis des FAS als Sensitivitätsanalyse dargestellt.
SHH4476g (ERIVANCE)	In der Studie wurden keine Daten mit diesem Fragebogen erhoben.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Aaronson 1993 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; pEAS: primary Efficacy Analysis Set	

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und FAS (Tabelle 4-92). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-92: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Schmerz	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Atemnot	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Insomnie	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Obstipation	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

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.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	29 (69,0)
Zensierung, n (%)	13 (31,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	3,8 [3,6; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	21 (50,0)
Zensierung, n (%)	21 (50,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	11,1 [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	26 (61,9)
Zensierung, n (%)	16 (38,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,4 [5,5; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	11 (26,2)
Zensierung, n (%)	31 (73,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [24,2; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	14 (33,3)
Zensierung, n (%)	28 (66,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [11,1; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	23 (54,8)
Zensierung, n (%)	19 (45,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	9,4 [7,4; 13,8]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	13 (31,0)
Zensierung, n (%)	29 (69,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [11,1; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	18 (42,9)
Zensierung, n (%)	24 (57,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,8 [11,0; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar	

Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Fatigue“, „Schmerz“ und „Appetitverlust“ wurde am frühesten eine Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mehr als 20 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 20,4 (20,00)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 1,3 (4,56)
EORTC QLQ-C30 Schmerz	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 12,4 (19,39)
EORTC QLQ-C30 Atemnot	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 12,0 (23,56)
EORTC QLQ-C30 Insomnie	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 20,2 (30,55)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 9,4 (24,12)
EORTC QLQ-C30 Obstipation	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 6,0 (18,53)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 4,3 (13,64)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a; Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 =: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

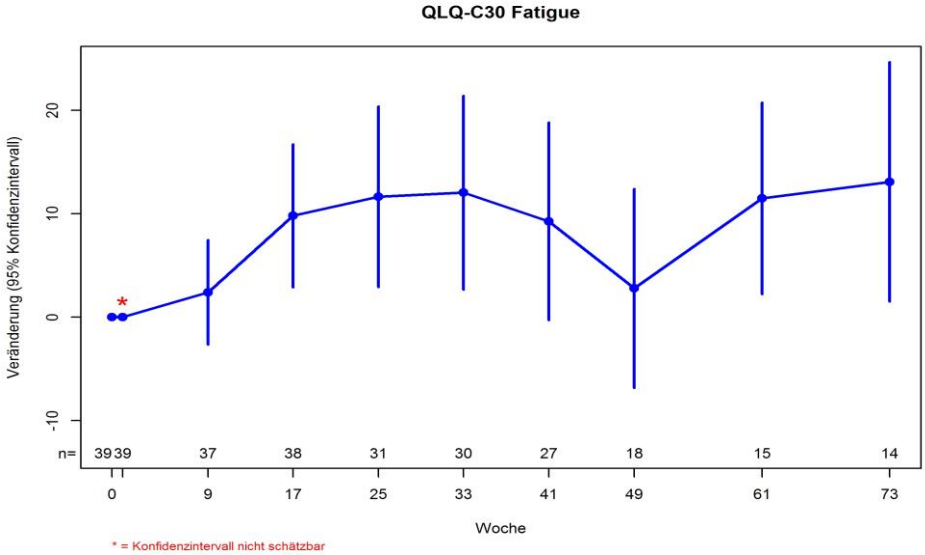


Abbildung 4-33: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Fatigue“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

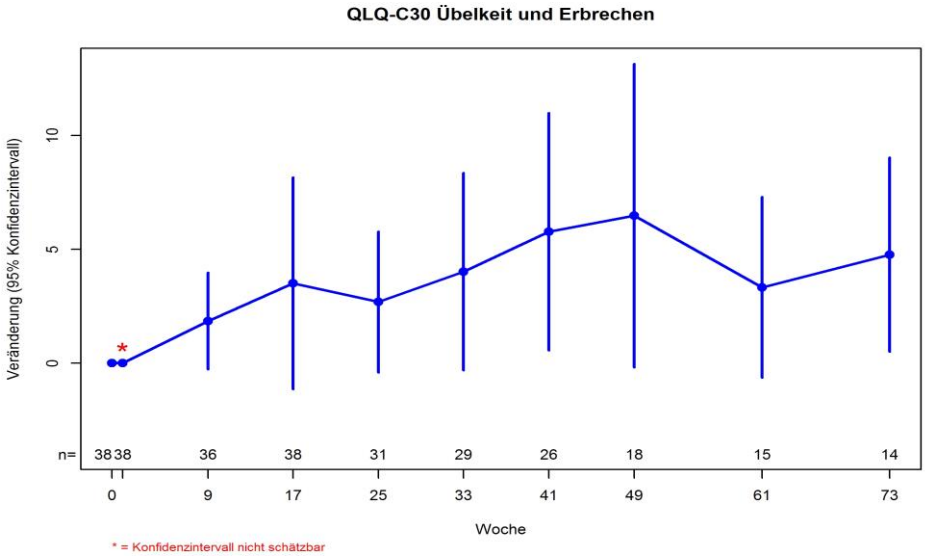


Abbildung 4-34: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

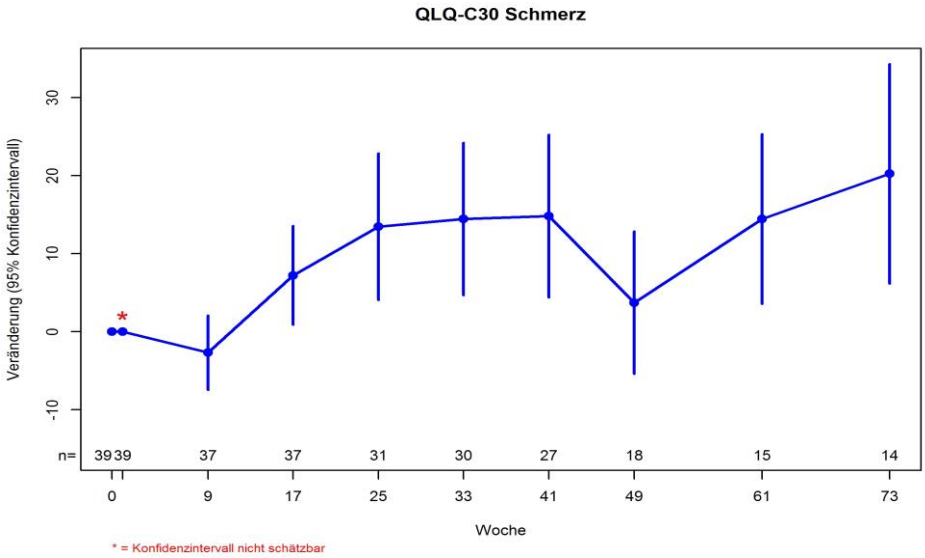


Abbildung 4-35: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schmerz“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

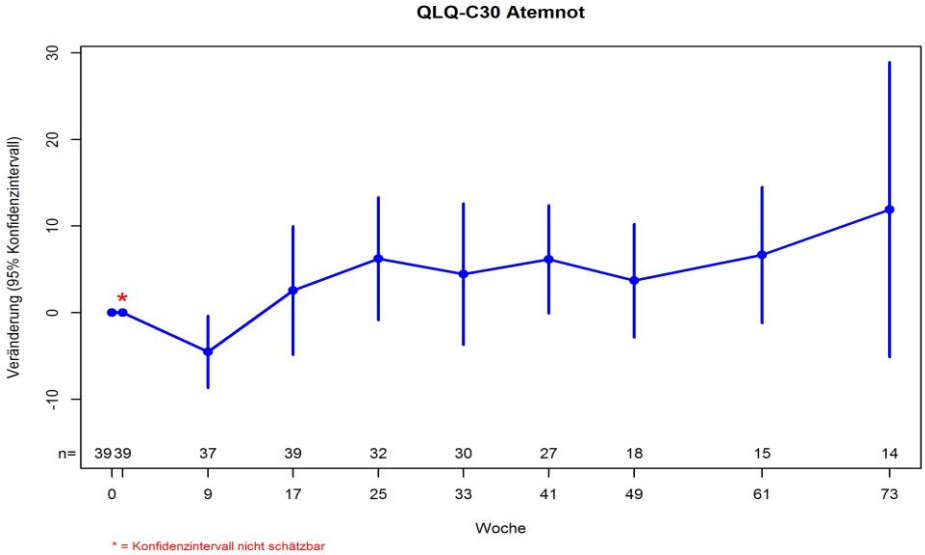


Abbildung 4-36: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Atemnot“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

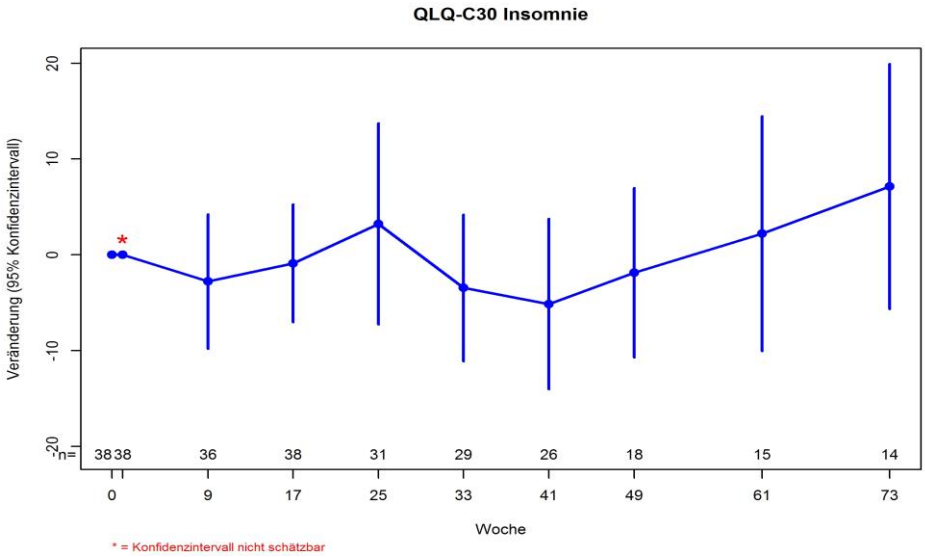


Abbildung 4-37: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Insomnie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Insomnie“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Erst ab der 26. Woche ist im Durchschnitt ein steigender Trend der Ausprägungen der Symptome zu erkennen.

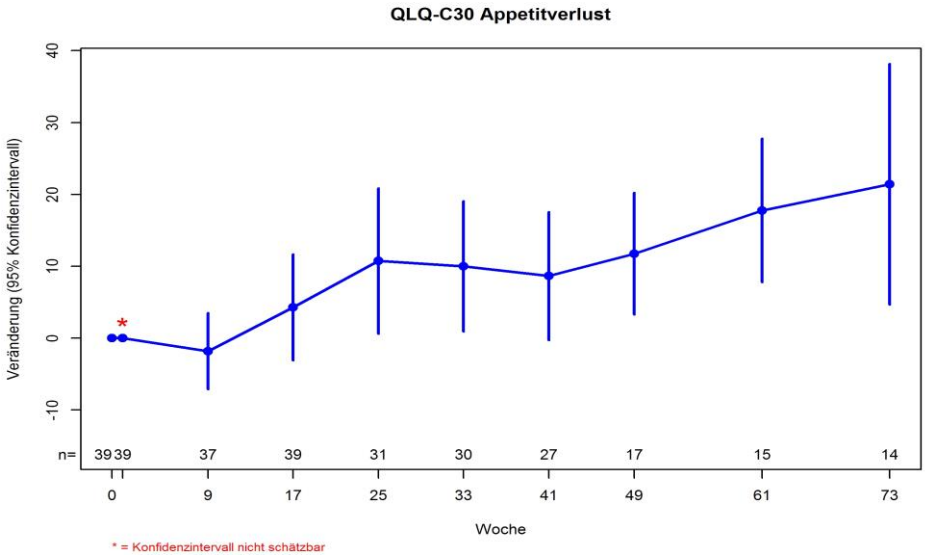


Abbildung 4-38: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Appetitverlust“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

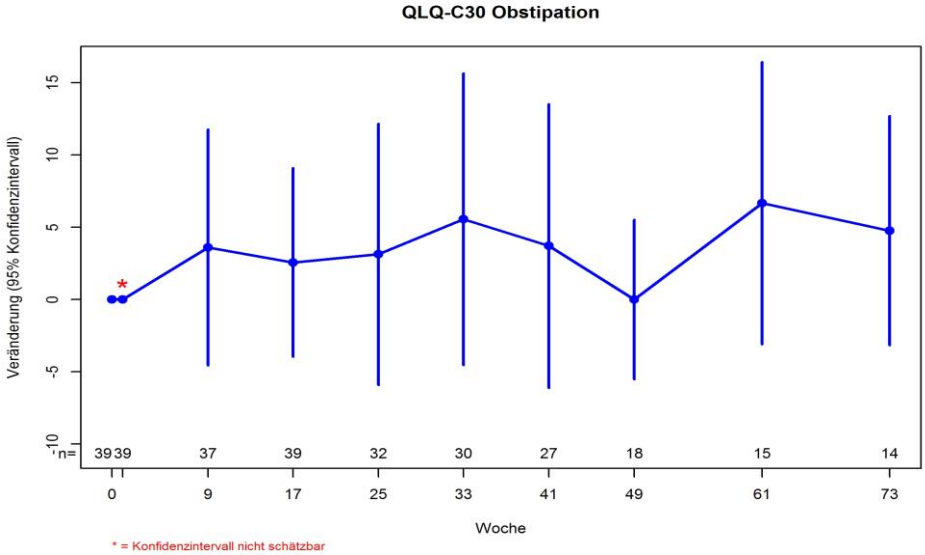


Abbildung 4-39: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Obstipation aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Obstipation“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten mit Ausnahme der Bewertung nach 49 Wochen eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

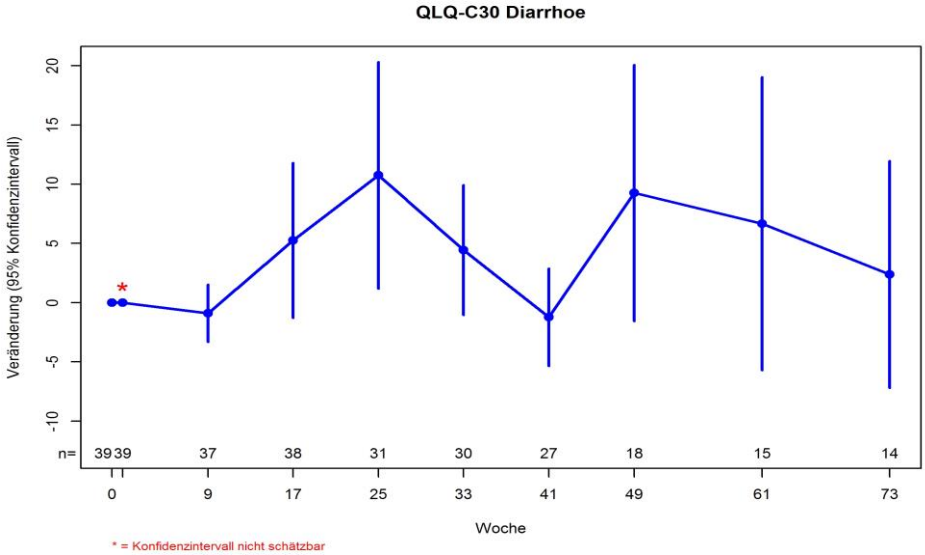


Abbildung 4-40: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Diarrhoe“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch wurde bei den meisten Zeitpunkten der Befragung eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand wahrgenommen.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-95: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-C30 Schmerz	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Atemnot	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Insomnie	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Obstipation	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	41 (62,1)
Zensierung, n (%)	25 (37,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	5,5 [3,7; 9,3]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	30 (45,5)
Zensierung, n (%)	36 (54,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,8 [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	35 (53,0)
Zensierung, n (%)	31 (47,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	9,0 [5,6; 16,6]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	21 (31,8)
Zensierung, n (%)	45 (68,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [16,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	22 (33,3)
Zensierung, n (%)	44 (66,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [11,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	28 (42,4)
Zensierung, n (%)	38 (57,6)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	11,1 [9,2; NA]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	18 (27,3)
Zensierung, n (%)	48 (72,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	23 (34,8)
Zensierung, n (%)	43 (65,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,8 [11,1; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; KI = Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA = nicht schätzbar	

Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Fatigue“, „Schmerz“ und „Appetitverlust“ wurde am frühesten eine Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese zusammen mit „Übelkeit und Erbrechen“ in der Population mit mehr als 25 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Fatigue	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 19,4 (18,88)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 1,9 (6,21)
EORTC QLQ-C30 Schmerz	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 15,0 (20,35)
EORTC QLQ-C30 Atemnot	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 11,5 (21,85)
EORTC QLQ-C30 Insomnie	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 23,3 (29,62)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 8,2 (20,78)
EORTC QLQ-C30 Obstipation	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 5,5 (16,31)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 4,4 (14,24)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a; Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

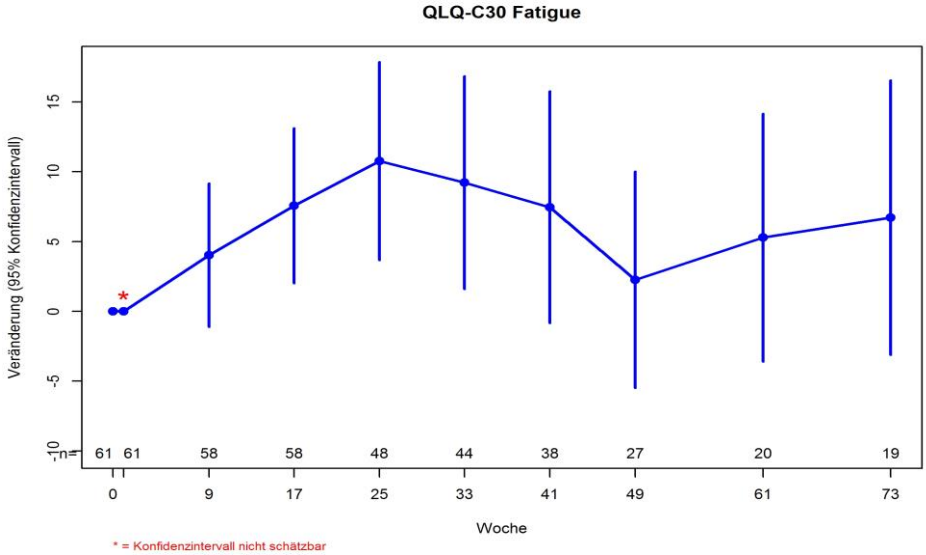


Abbildung 4-41: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Fatigue“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

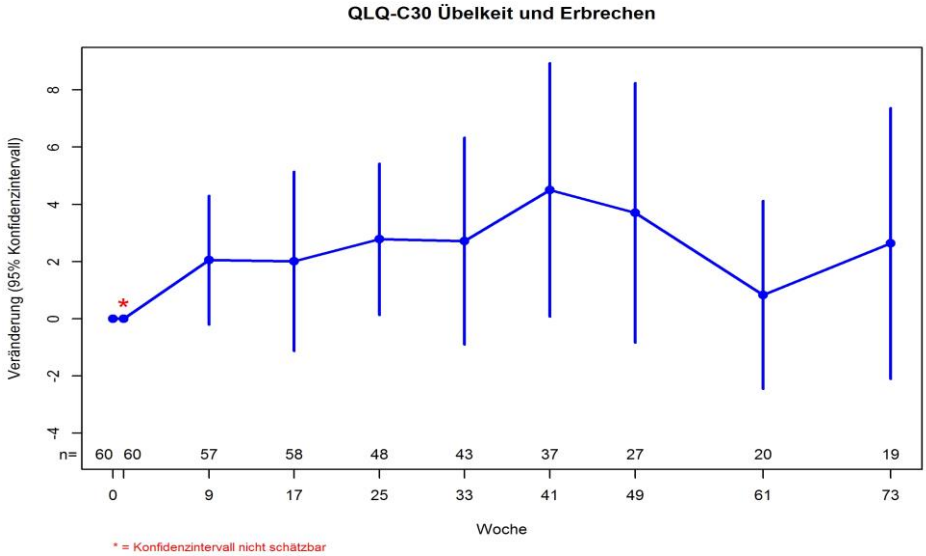


Abbildung 4-42: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

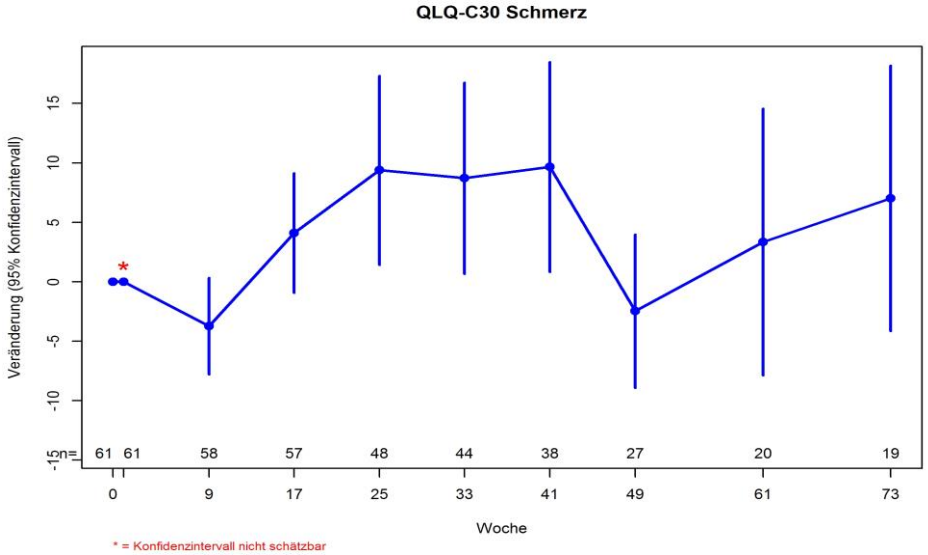


Abbildung 4-43: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Schmerz“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch wurde bei den meisten Zeitpunkten der Befragung im Durchschnitt eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand wahrgenommen.

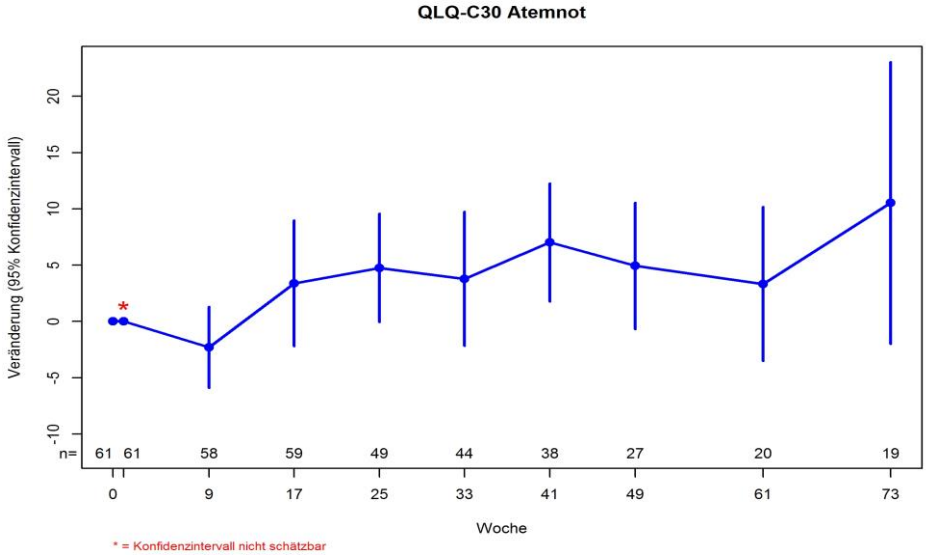


Abbildung 4-44: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Atemnot“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

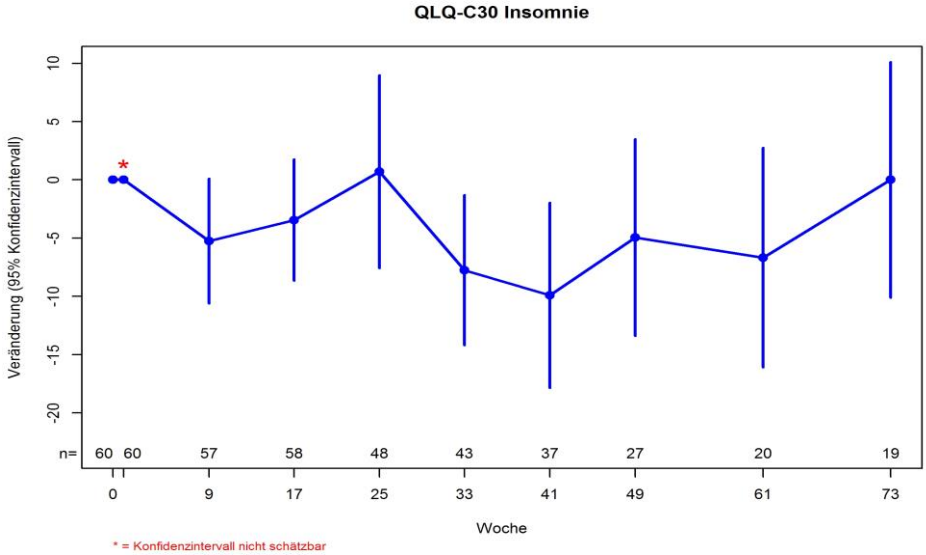


Abbildung 4-45: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Insomnie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Insomnie“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten mit Ausnahme des Zeitpunkts nach 25 Wochen ausschließlich eine im Durchschnitt schwächere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

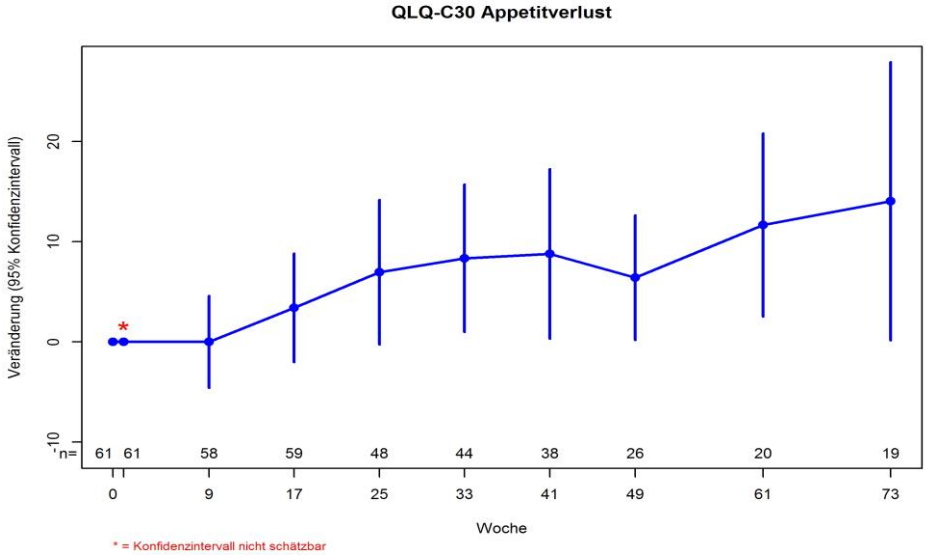


Abbildung 4-46: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Appetitverlust“ wurde in den ersten neun Wochen keine Veränderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

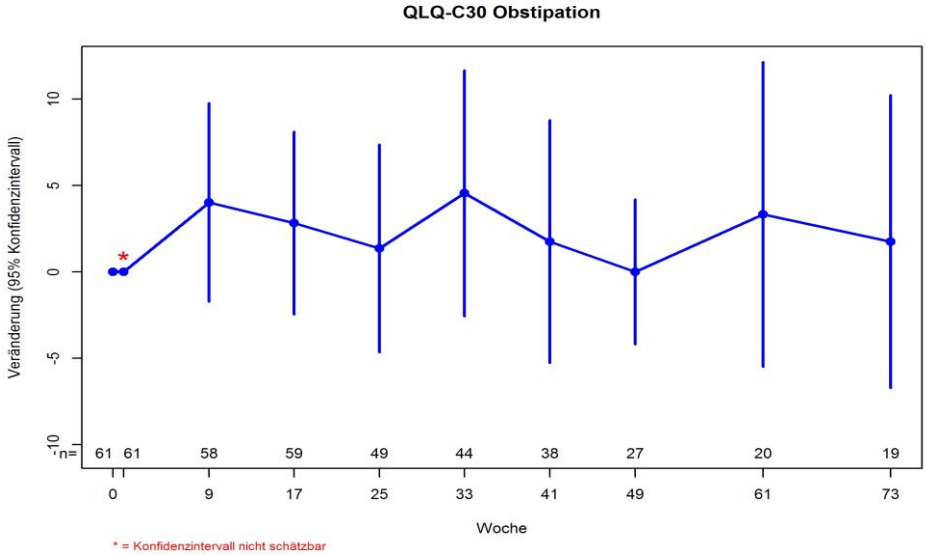


Abbildung 4-47: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Obstipation aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Obstipation“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten mit Ausnahme der Bewertung nach 49 Wochen eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

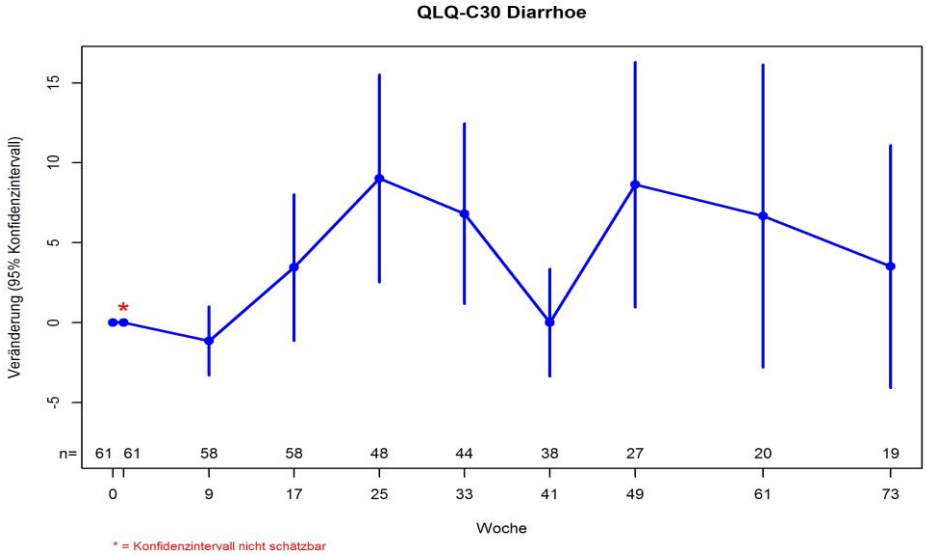


Abbildung 4-48: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population, Datenschnitt 73 Wochen - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Diarrhoe“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch wurde bei den meisten Zeitpunkten der Befragung eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Zustand wahrgenommen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptome) wurde in der Vismodegib-Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht erhoben. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

4.3.2.3.3.2.5 EORTC QLQ-H&N35 – 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 von Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Der EORTC QLQ-H&N35-Fragebogen umfasst insgesamt 35 Einzelfragen. 30 der 35 Einzelfragen ergeben sieben Symptomskalen, die Folgendes untersuchen: • Schmerzen • Schlucken • Sprechen • Sinne (Schmecken und Riechen) • Sprache • Soziales Essen • Soziale Kontakte und Sexualität Darüber hinaus enthält der EORTC QLQ-H&N35 fünf allgemeine Fragen zur Verwendung von Schmerzmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Ernährungssonden und dem Gewicht. Die Antworten zu den Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die allgemeinen Fragen wurden mit „Nein“ oder „Ja“ beantwortet, wobei den Antworten jeweils ein Zahlenwert zugeordnet wurde („Nein“=1, „Ja“=2). Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt. Im vorliegenden Dossier wurden für den PRO EORTC H&N35 Responderanalysen und der Verlauf dargestellt. Die Responder-Analysen basierten auf dem Anteil der Patienten mit einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte von Baseline bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (73 Wochen). Dabei wurden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte der einzelnen Symptomskalen beschreiben. Der Verlauf (Veränderung ab Baseline) wurde als unterstützende Analyse gezeigt. Dabei wurde der mittlere Ausgangswert und der Standardabweichung der einzelnen Symptomskalen tabellarisch und der Verlauf grafisch dargestellt. Die Hauptanalyse basierte auf dem pEAS. Um die Robustheit des Ergebnisses zu beurteilen, wurde zusätzlich die Analyse des Endpunkts auf Basis des FAS als Sensitivitätsanalyse dargestellt.
SHH4476g (ERIVANCE)	In der Studie wurden keine Daten mit diesem Fragebogen erhoben.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Head and Neck 35 Questionnaire; pEAS: primary Efficacy Analysis Set	

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und über 85 % im FAS mit Ausnahme des Endpunkts „Verminderte Sexualität“. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-100: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	33/42 (78,6)
EORTC QLQ-H&N35 Zähne	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Husten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	40/42 (95,2)
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a; Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Head and Neck 35 Questionnaire; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

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.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	10 (23,8)
Zensierung, n (%)	32 (76,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [14,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	11 (26,2)
Zensierung, n (%)	31 (73,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	19,4 [19,0; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	27 (64,3)
Zensierung, n (%)	15 (35,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,4 [3,8; 11,4]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	18 (42,9)
Zensierung, n (%)	24 (57,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	19,4 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	17 (40,5)
Zensierung, n (%)	25 (59,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,8 [9,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	14 (33,3)
Zensierung, n (%)	28 (66,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [10,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	41
Ereignis, n (%)	16 (39,0)
Zensierung, n (%)	25 (61,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	15,8 [11,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	8 (19,0)
Zensierung, n (%)	34 (81,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	6 (14,3)
Zensierung, n (%)	36 (85,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	18 (42,9)
Zensierung, n (%)	24 (57,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	11,2 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	16 (38,1)
Zensierung, n (%)	26 (61,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,6 [11,0; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	20 (47,6)
Zensierung, n (%)	22 (52,4)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	14,3 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	22 (52,4)
Zensierung, n (%)	20 (47,6)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,6 [5,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	8 (19,0)
Zensierung, n (%)	34 (81,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	19 (45,2)
Zensierung, n (%)	23 (54,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,7 [11,0; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	0 (0,0)
Zensierung, n (%)	42 (100,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	19 (45,2)
Zensierung, n (%)	23 (54,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,8 [9,0; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	10 (23,8)
Zensierung, n (%)	32 (76,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [13,9; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Head and Neck 35 Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar	

Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Sensorische Probleme“ und „Übelkeit“ wurde am frühesten eine Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mehr als 20 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 2,9 (8,13)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 3,1 (8,99)
EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 5,8 (13,89)
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 10,0 (19,21)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 7,3 (20,60)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 11,2 (15,11)
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität	
N Mittelwert (Standardabweichung)	33 22,2 (33,25)
EORTC QLQ-H&N35 Zähne	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 10,5 (25,83)
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 5,0 (19,32)
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 16,7 (26,15)
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 2,5 (8,89)
EORTC QLQ-H&N35 Husten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 11,7 (17,78)
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	40 7,5 (15,99)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 33,3 (47,76)
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 15,4 (36,55)
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 2,6 (16,01)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 20,5 (40,91)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 18,4 (39,29)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Head and Neck 35 Questionnaire; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom, N: Anzahl Patienten	

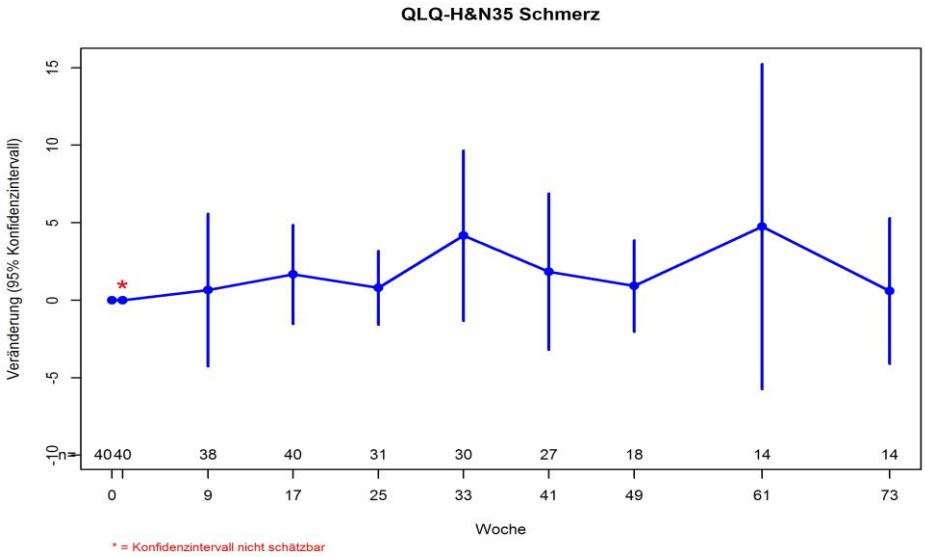


Abbildung 4-49: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Schmerz“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf eine im Durchschnitt leicht stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

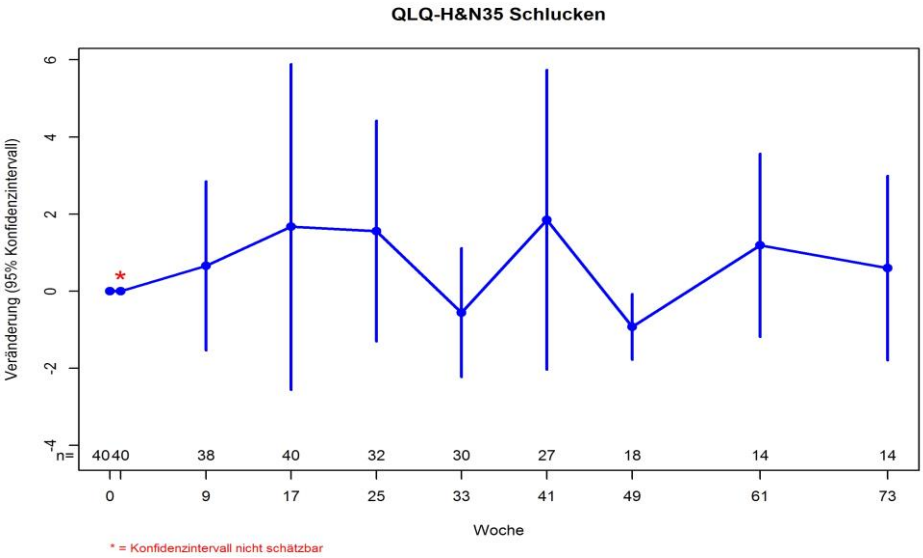


Abbildung 4-50: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schlucken aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Schlucken“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist im Durchschnitt kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

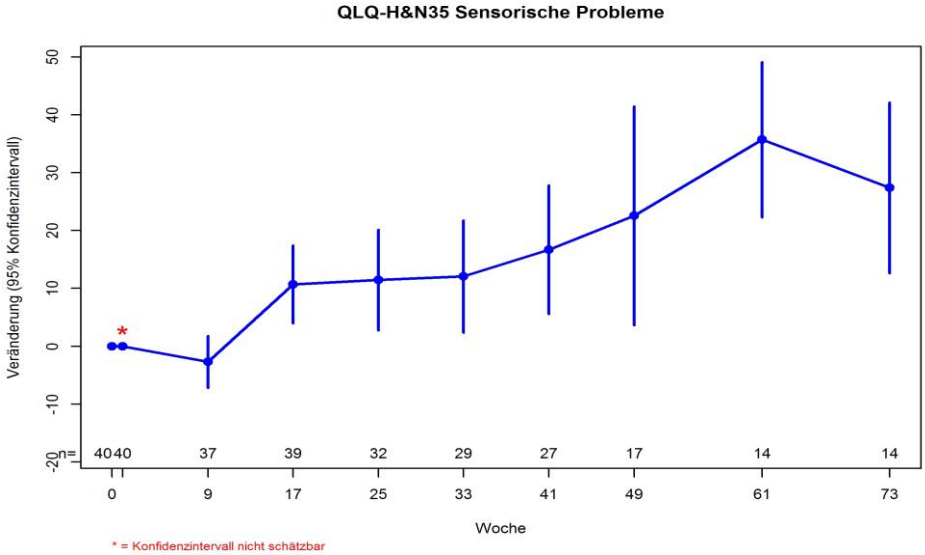


Abbildung 4-51: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 sensorische Probleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Sensorische Probleme“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

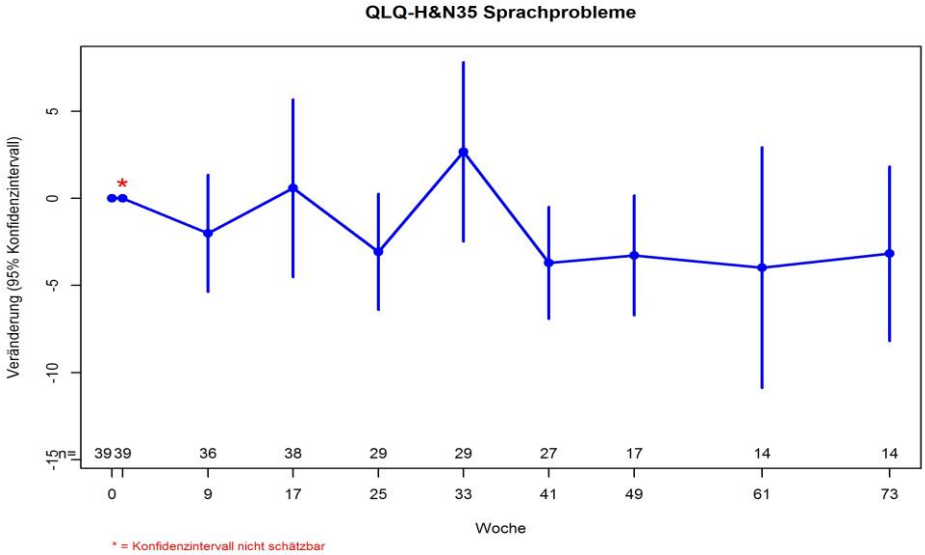


Abbildung 4-52: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Sprachprobleme“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf im Durchschnitt eine leichte Verminderung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

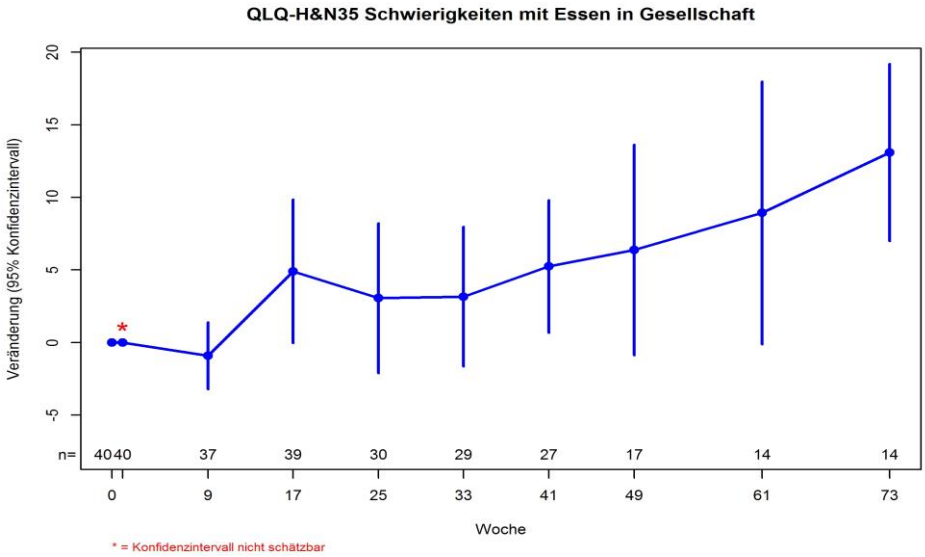


Abbildung 4-53: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schwierigkeiten mit Essen“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

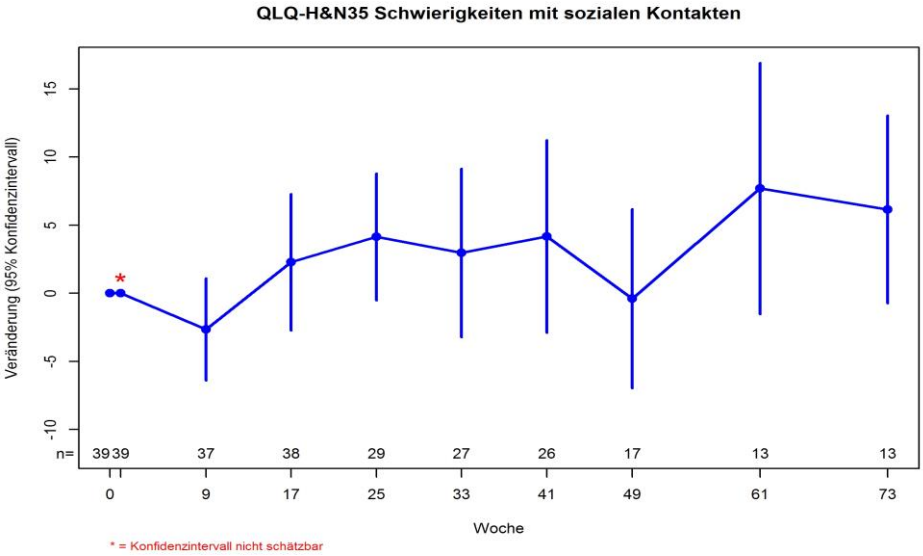


Abbildung 4-54: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Schwierigkeiten zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

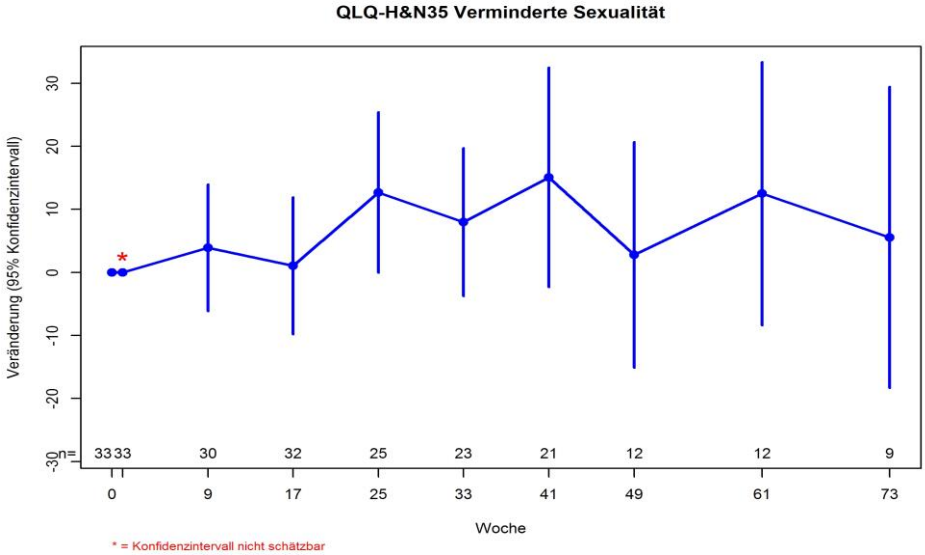


Abbildung 4-55: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 verminderte Sexualität in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Verminderte Sexualität“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Die Veränderung war im Zeitverlauf jedoch schwankend.

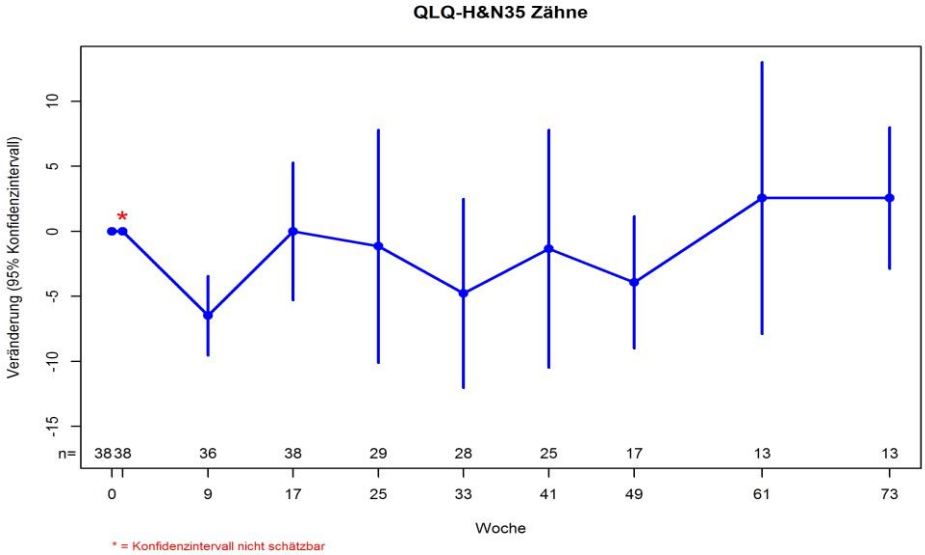


Abbildung 4-56: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Zähne in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Zähne“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

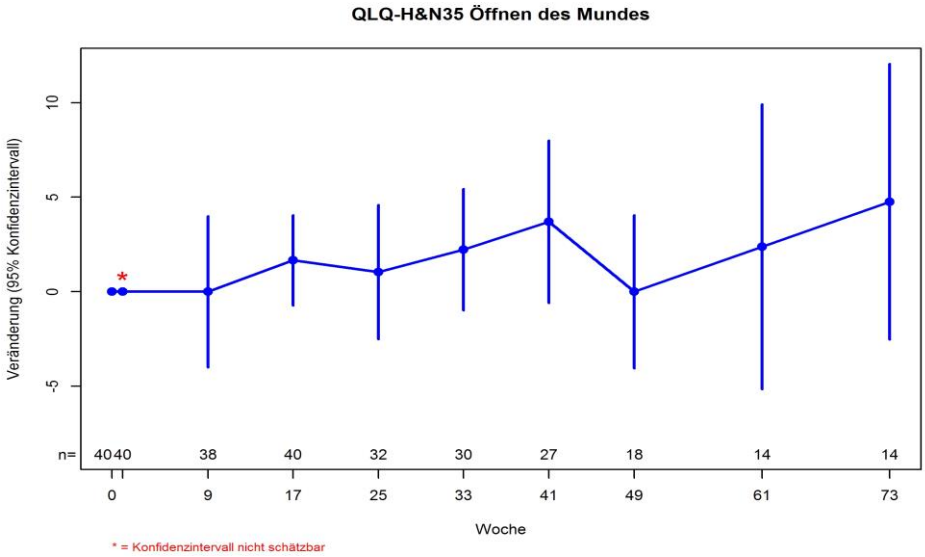


Abbildung 4-57: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Öffnen des Mundes“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf im Durchschnitt eine Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

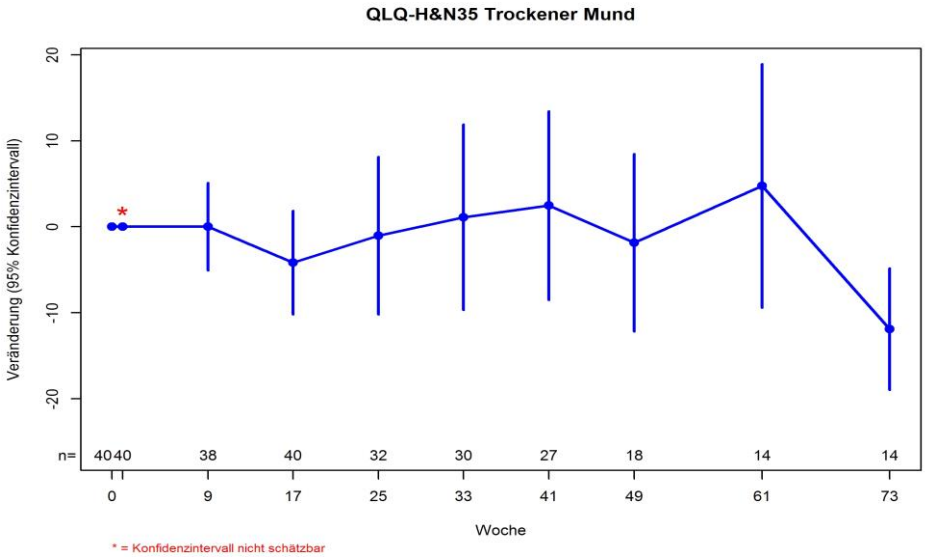


Abbildung 4-58: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 trockener Mund aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Trockener Mund“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

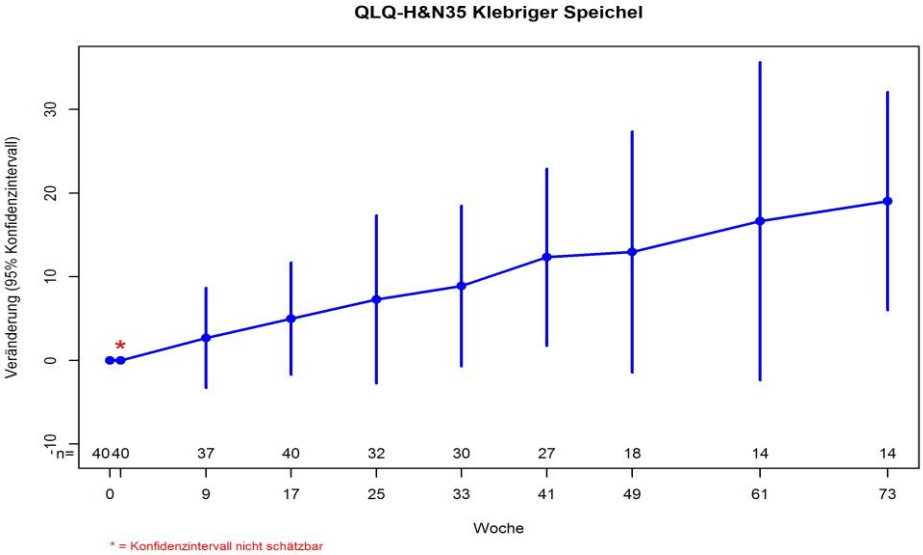


Abbildung 4-59: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 klebriger Speichel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Klebriger Speichel“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

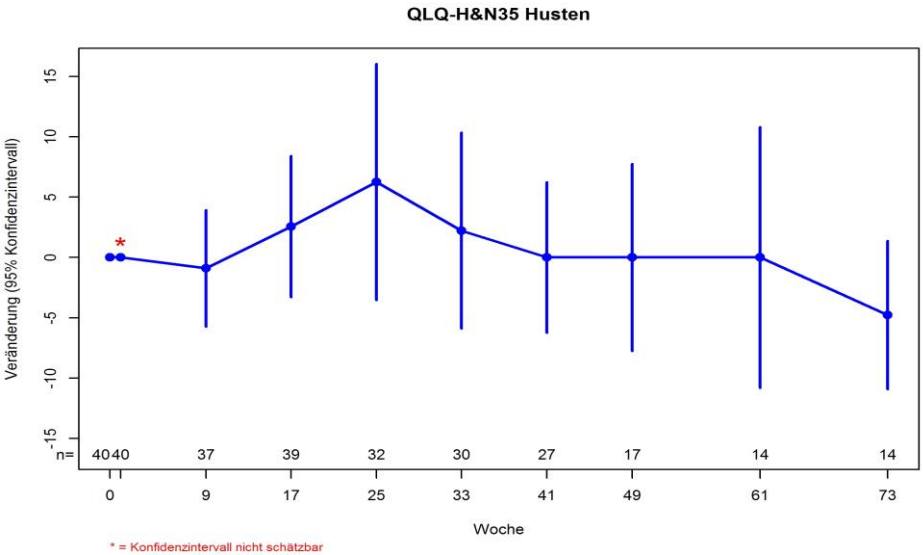


Abbildung 4-60: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Husten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Husten“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

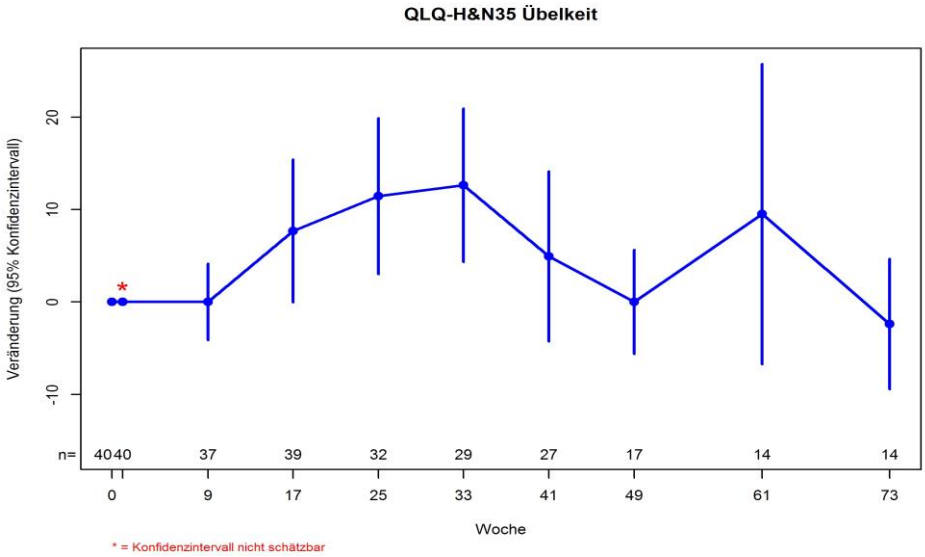


Abbildung 4-61: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Übelkeit“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung der Symptome zum Baseline-Status erkennbar.

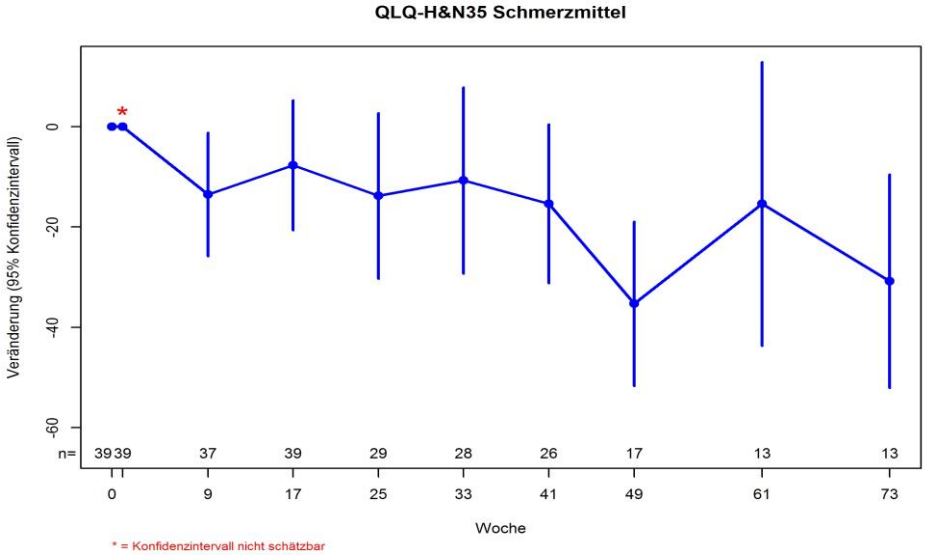


Abbildung 4-62: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schmerzmittel“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine Verminderung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

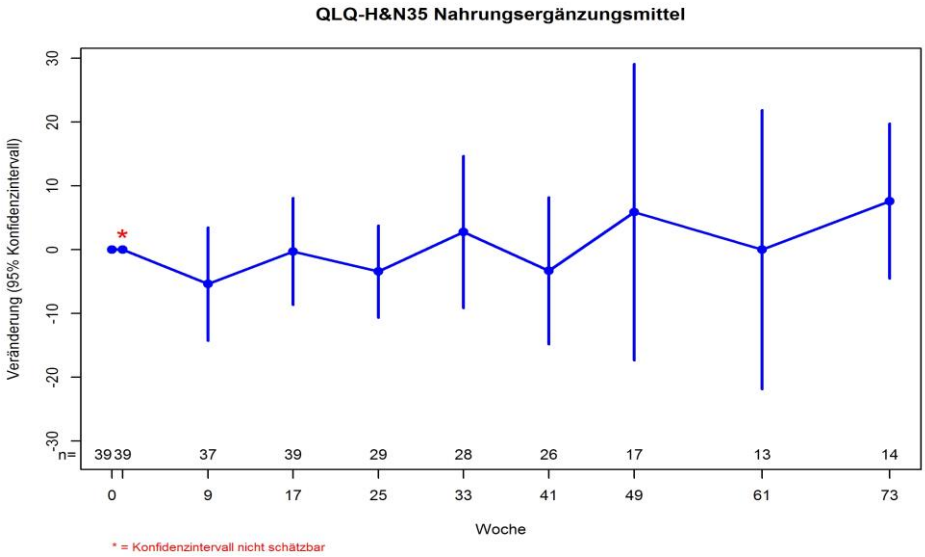


Abbildung 4-63: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Nahrungsergänzungsmittel“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf eine im Durchschnitt leicht stärkere Ausprägung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

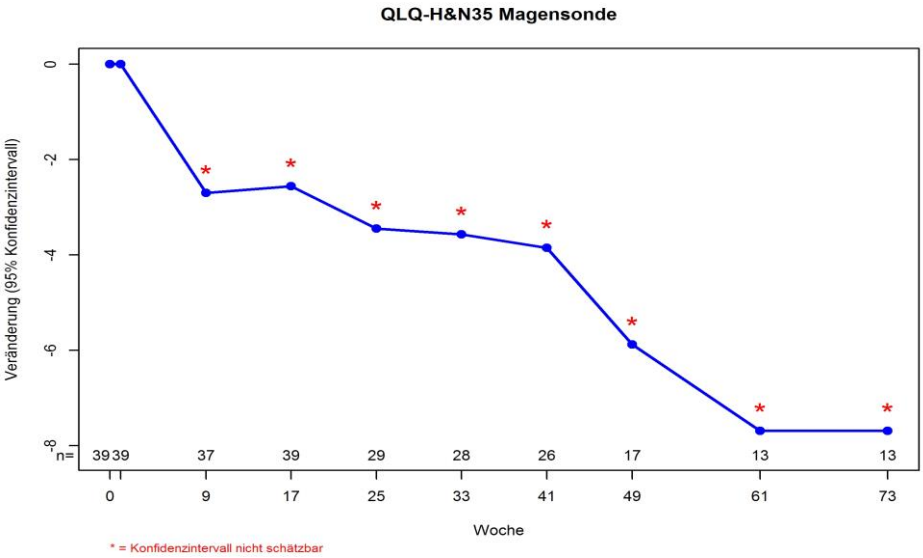


Abbildung 4-64: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Magensonde aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Magensonde“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine Verminderung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

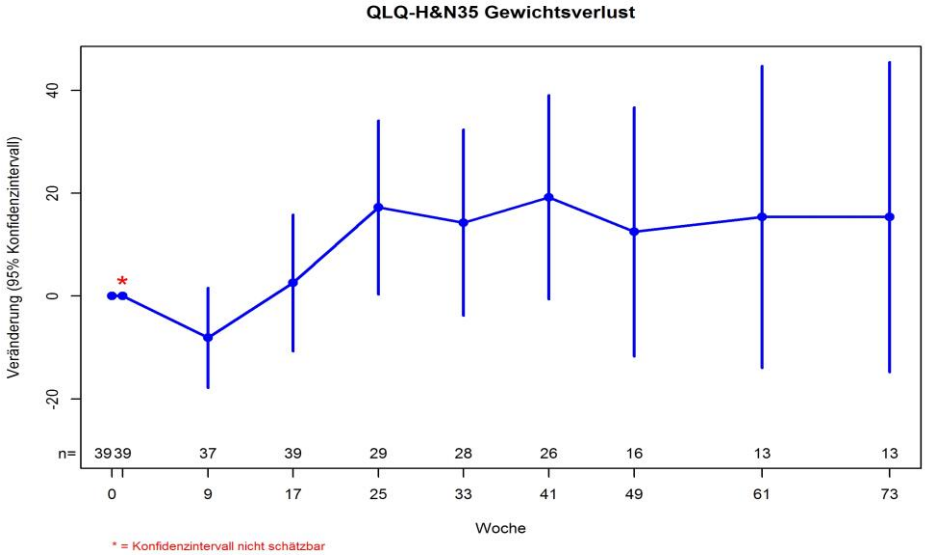


Abbildung 4-65: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Gewichtsverlust“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

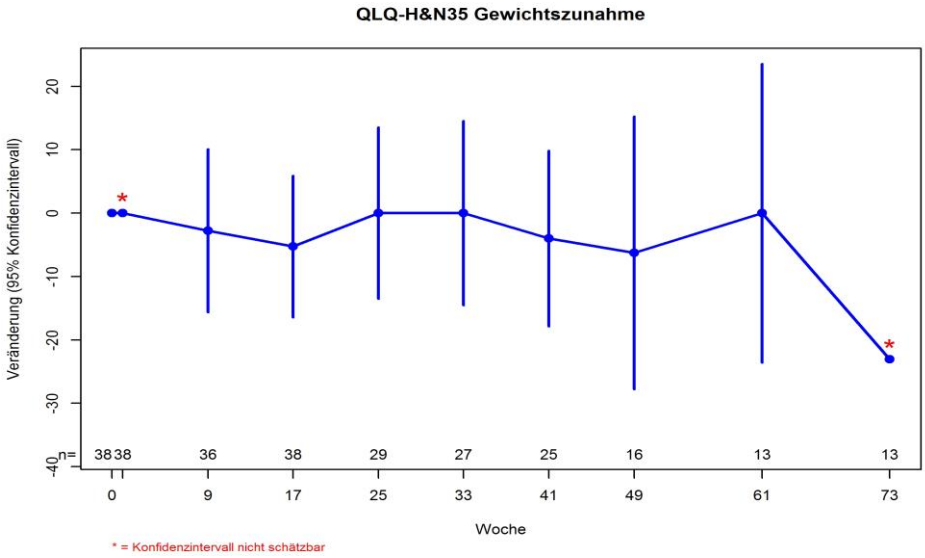


Abbildung 4-66: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Gewichtszunahme“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf eine leichte Verminderung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-103: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	59/66 (89,4)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	51/66 (77,3)
EORTC QLQ-H&N35 Zähne	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Husten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	60/66 (90,9)
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	58/66 (87,9)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	57/66 (86,4)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a; Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35 = European Organization for Research and Treatment of Cancer, Modul für Kopf-Hals Tumore; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	12 (18,5)
Zensierung, n (%)	53 (81,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	13 (20,0)
Zensierung, n (%)	52 (80,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [19,0; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	38 (58,5)
Zensierung, n (%)	27 (41,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,5 [5,5; 13,8]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	22 (33,8)
Zensierung, n (%)	43 (66,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [13,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	20 (30,8)
Zensierung, n (%)	45 (69,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [11,1; NA]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	15 (23,1)
Zensierung, n (%)	50 (76,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	63
Ereignis, n (%)	24 (38,1)
Zensierung, n (%)	39 (61,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,5 [11,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	14 (21,5)
Zensierung, n (%)	51 (78,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	7 (10,8)
Zensierung, n (%)	58 (89,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	24 (36,9)
Zensierung, n (%)	41 (63,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [10,2; NA]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	23 (35,4)
Zensierung, n (%)	42 (64,6)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [11,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	30 (46,2)
Zensierung, n (%)	35 (53,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	14,3 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	28 (43,1)
Zensierung, n (%)	37 (56,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	13,8 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	15 (23,1)
Zensierung, n (%)	50 (76,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	26 (40,0)
Zensierung, n (%)	39 (60,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	14,3 [11,1; NA]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	1 (1,5)
Zensierung, n (%)	64 (98,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	25 (38,5)
Zensierung, n (%)	40 (61,5)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	14,7 [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	65
Ereignis, n (%)	15 (23,1)
Zensierung, n (%)	50 (76,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	30,6 [30,6; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35 = European Organization for Research and Treatment of Cancer, Modul für Kopf-Hals Tumore; KI = Konfidenzintervall; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA = nicht schätzbar	

Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Sensorische Probleme“ und „Übelkeit“ wurde am frühesten eine Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Die Symptome „Sensorische Probleme“ und „Husten“ waren in der Population mit mindestens 30 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 4,2 (11,01)
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 3,3 (12,00)
EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 5,0 (12,39)
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 8,4 (16,95)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft	
N Mittelwert (Standardabweichung)	59 6,2 (17,68)
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 9,9 (14,60)
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität	
N Mittelwert (Standardabweichung)	51 21,2 (33,84)
EORTC QLQ-H&N35 Zähne	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 9,8 (22,52)
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 5,0 (18,23)
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 15,6 (24,90)
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 3,3 (11,80)
EORTC QLQ-H&N35 Husten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 10,6 (16,80)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	60 7,8 (16,66)
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 31,0 (46,67)
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 12,1 (32,86)
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 1,7 (13,13)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust	
N Mittelwert (Standardabweichung)	58 17,2 (38,10)
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme	
N Mittelwert (Standardabweichung)	57 14,0 (35,04)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-H&N35 = European Organization for Research and Treatment of Cancer, Modul für Kopf-Hals Tumore; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

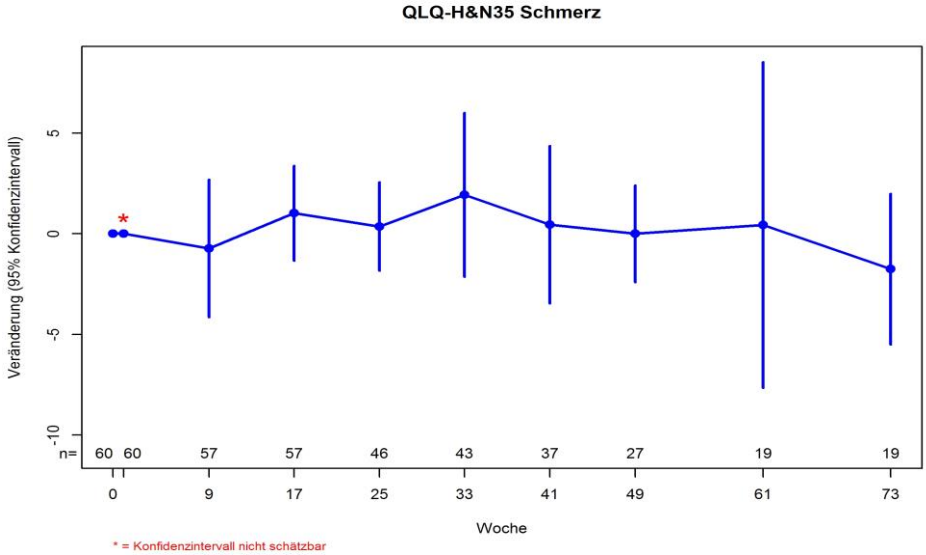


Abbildung 4-67: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerz aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Schmerz“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

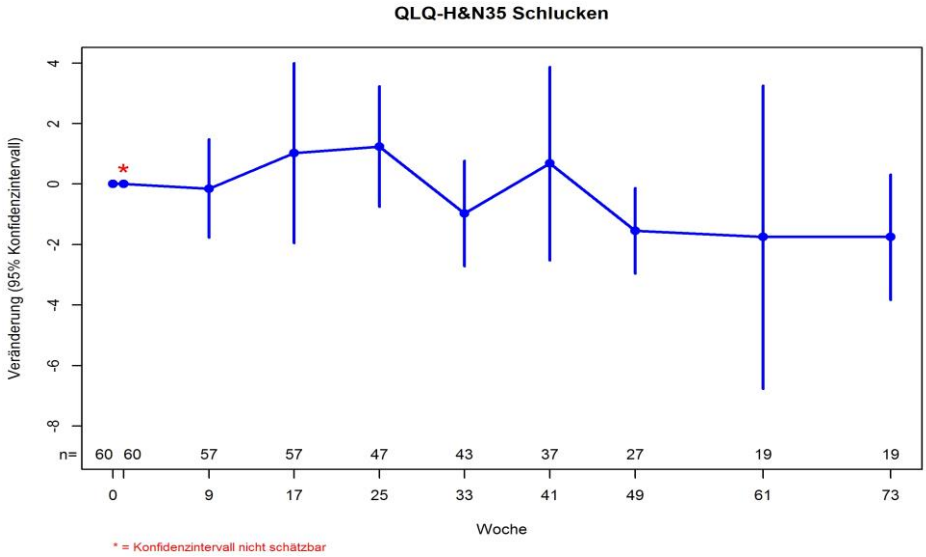


Abbildung 4-68: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schlucken aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Schlucken“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf eine im Durchschnitt leicht schwächere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

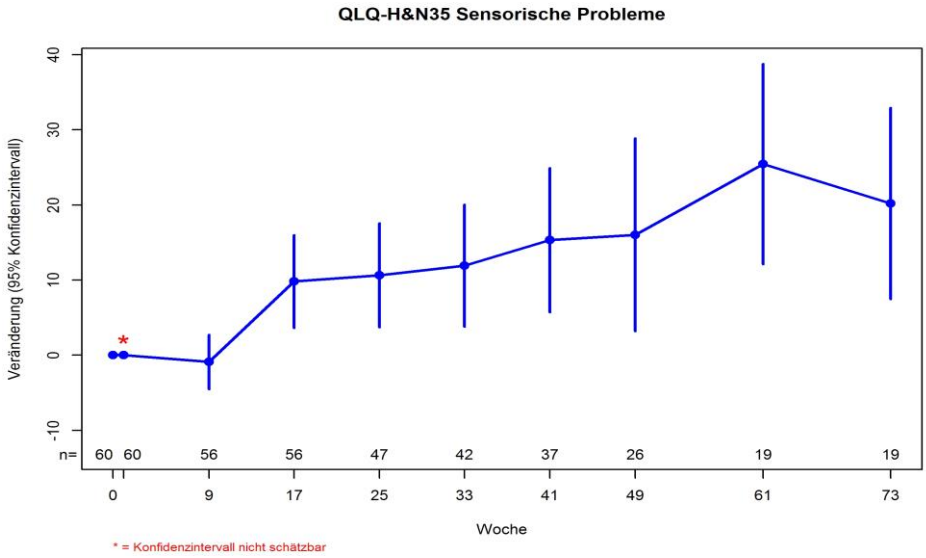


Abbildung 4-69: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sensorische Probleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Sensorische Probleme“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

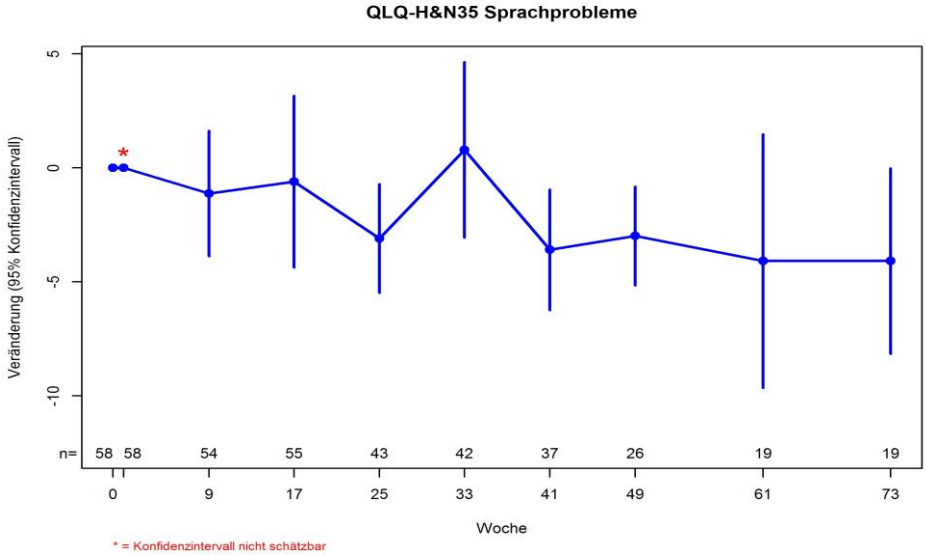


Abbildung 4-70: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Sprachprobleme“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf im Durchschnitt eine leichte Verminderung der Probleme im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

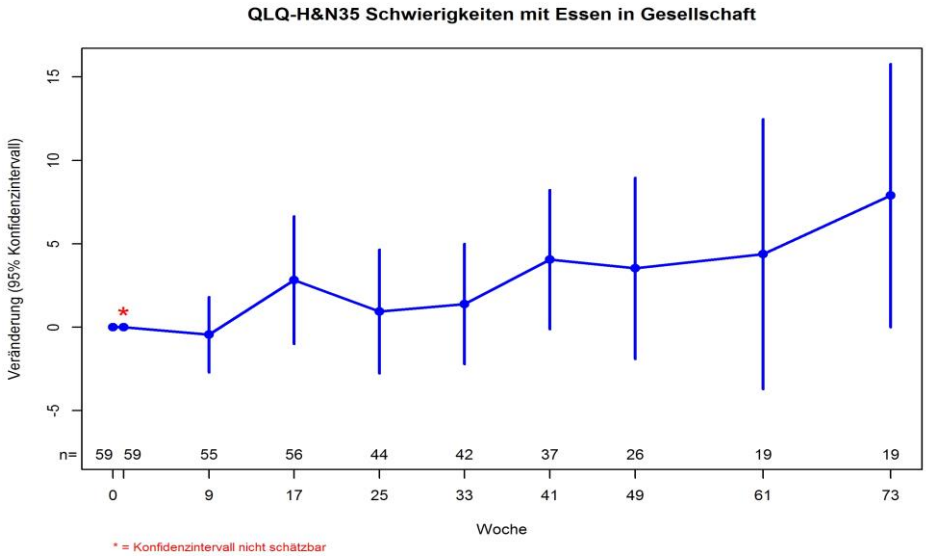


Abbildung 4-71: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schwierigkeiten mit Essen“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

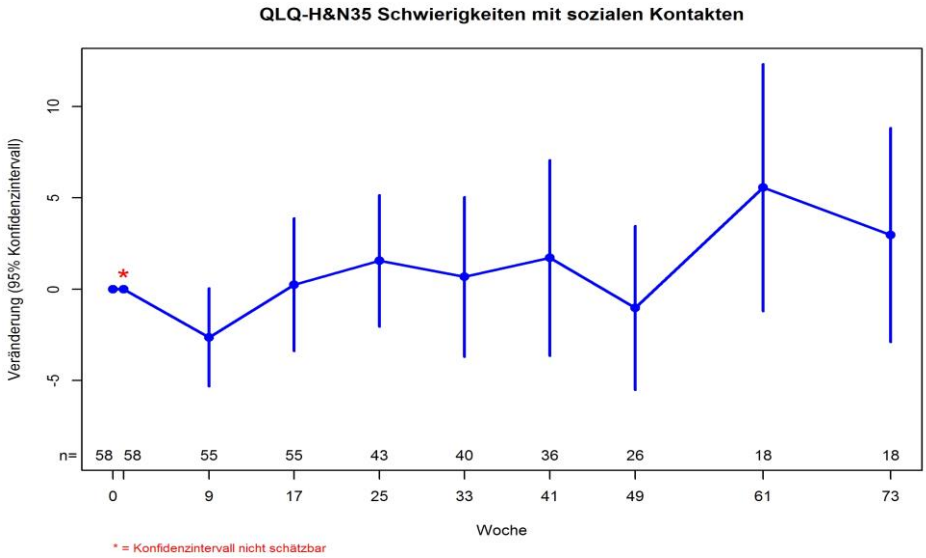


Abbildung 4-72: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung der Schwierigkeiten zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

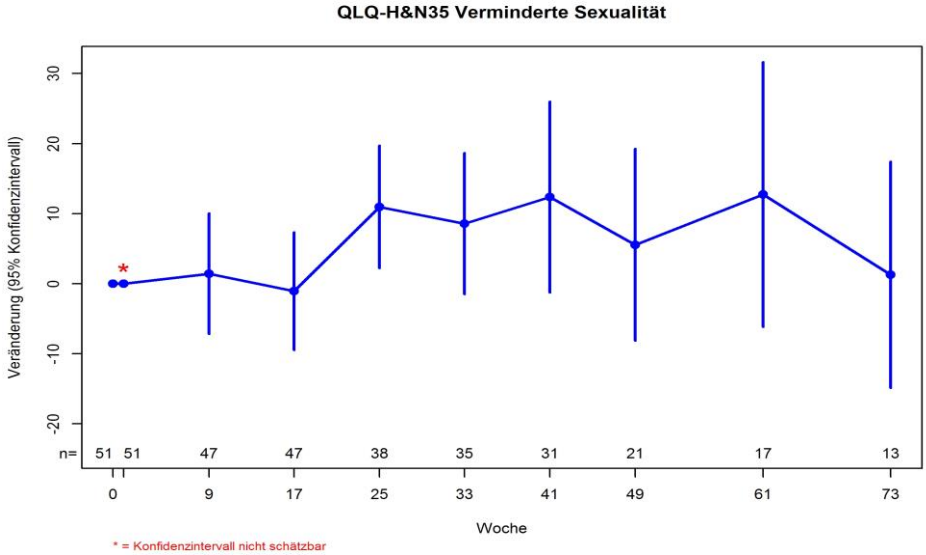


Abbildung 4-73: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Verminderte Sexualität“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten mit Ausnahme des Zeitpunkts nach 17 Wochen ausschließlich eine im Durchschnitt stärkere Ausprägung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Die Veränderung war im Zeitverlauf hingegen schwankend.

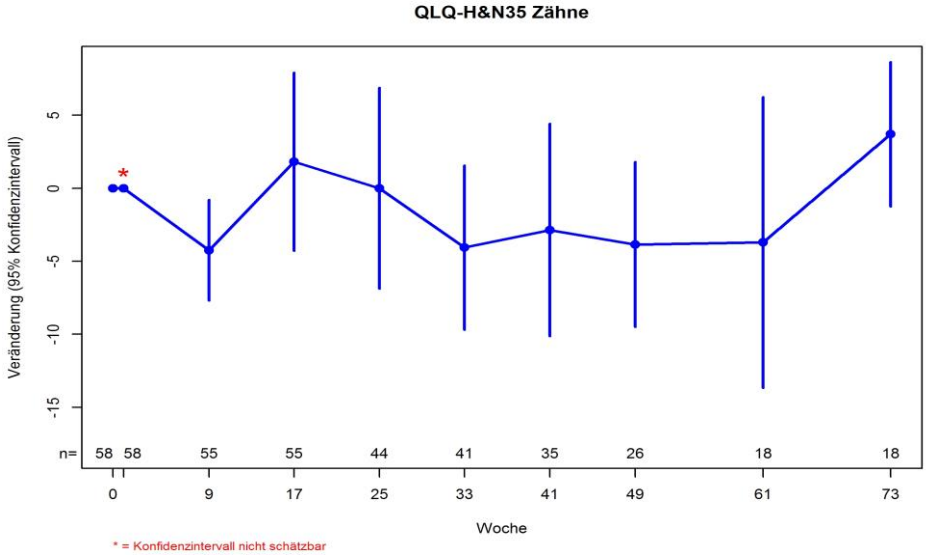


Abbildung 4-74: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Zähne aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Zähne“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

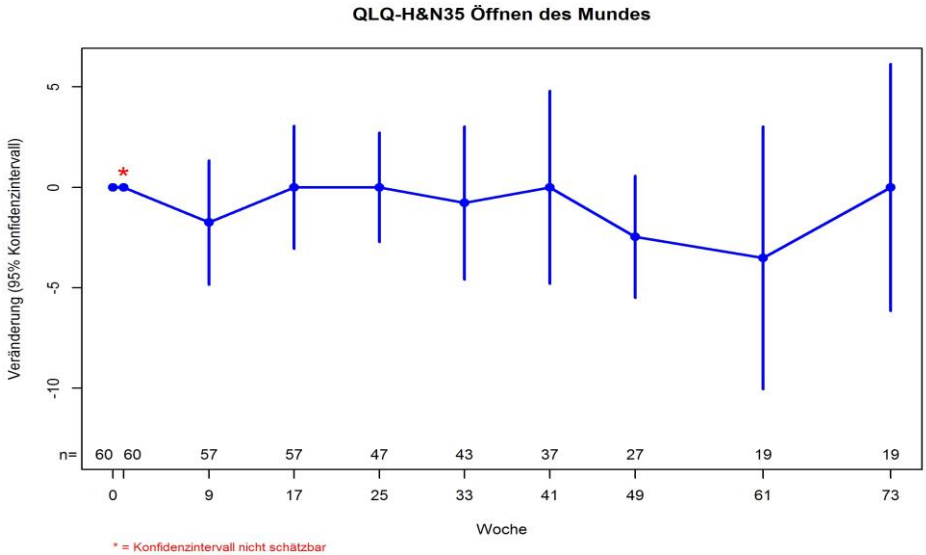


Abbildung 4-75: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Öffnen des Mundes“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

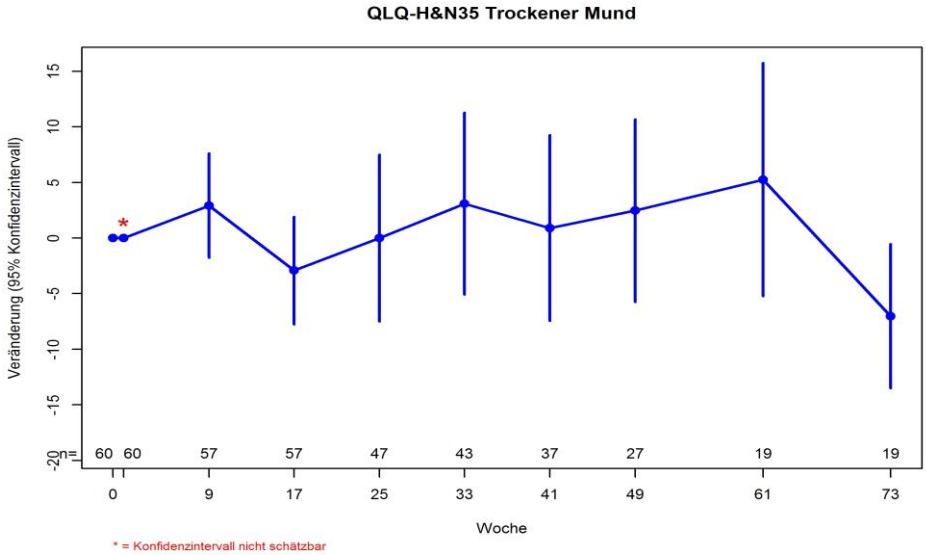


Abbildung 4-76: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Trockener Mund“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

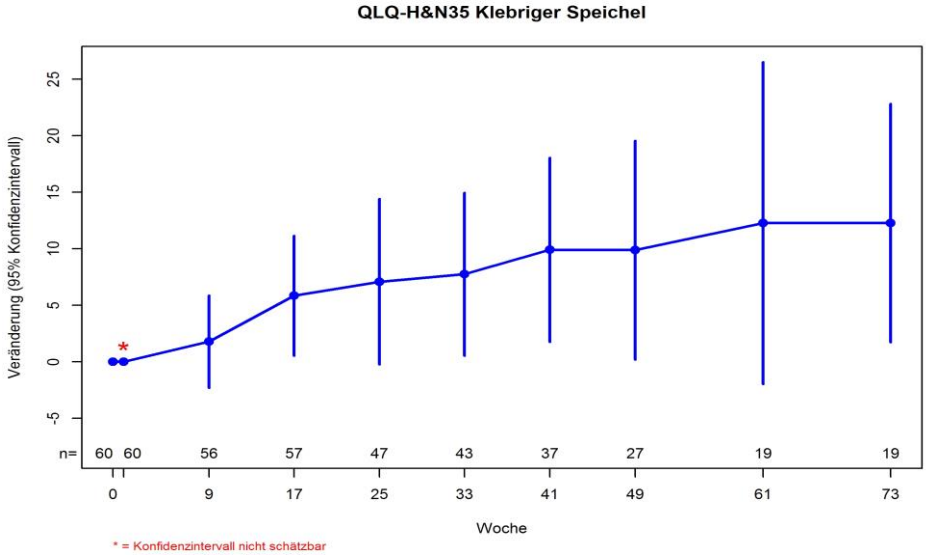


Abbildung 4-77: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Klebriger Speichel“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

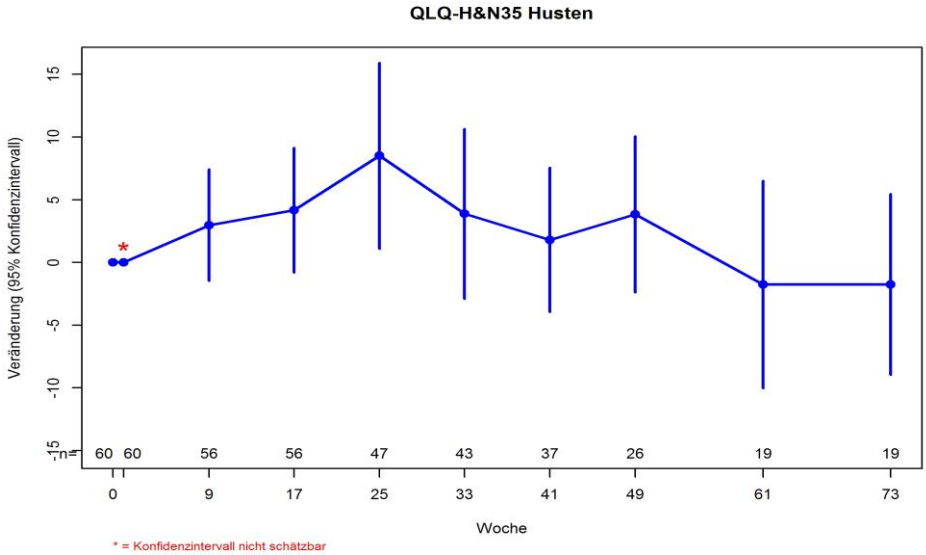


Abbildung 4-78: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Husten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Husten“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

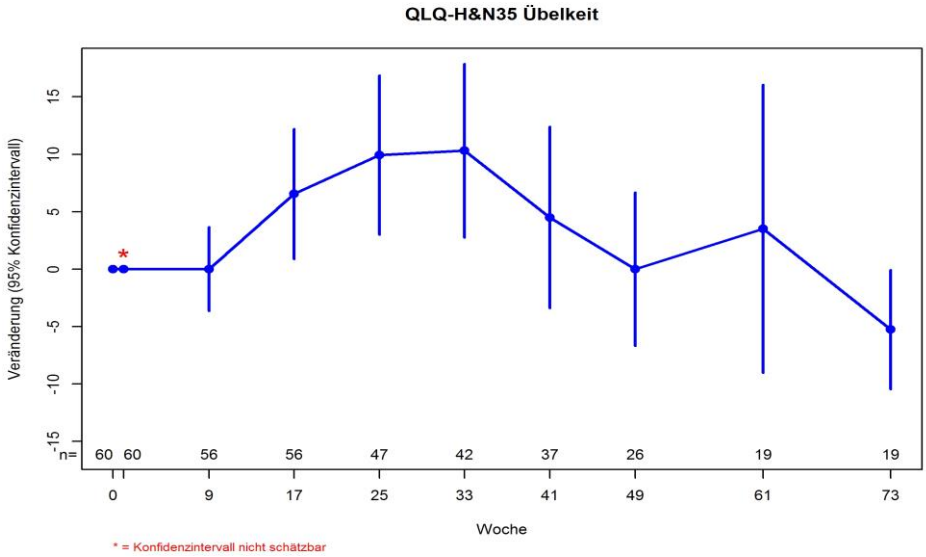


Abbildung 4-79: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Übelkeit“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

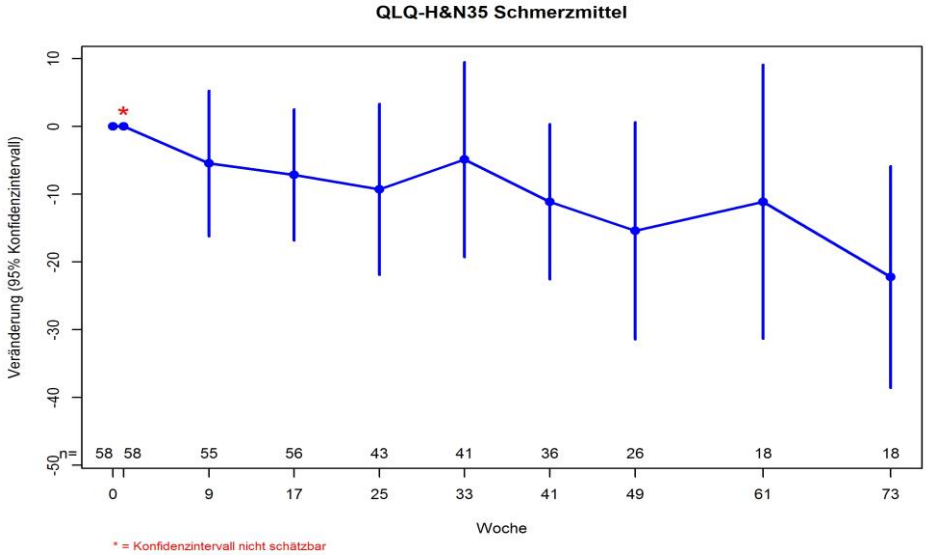


Abbildung 4-80: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Schmerzmittel“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verminderung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

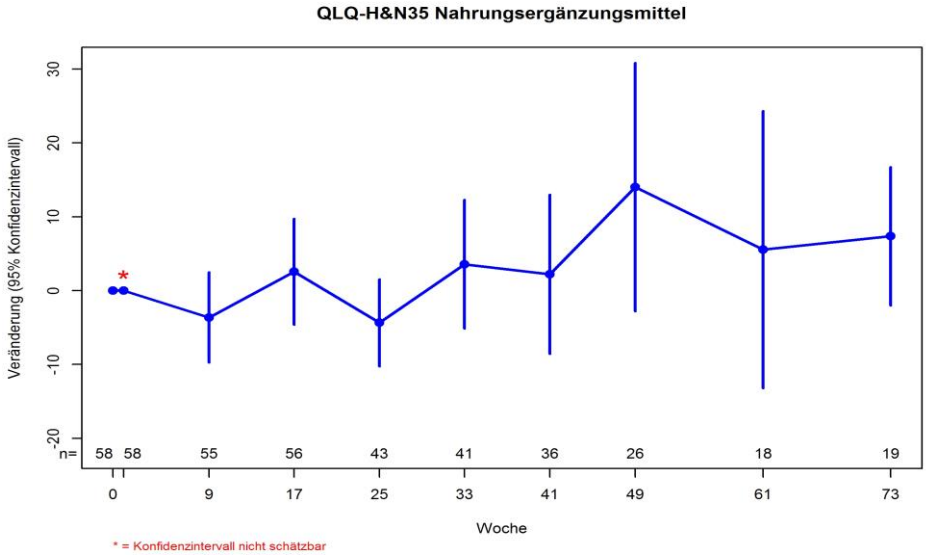


Abbildung 4-81: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Nahrungsergänzungsmittel“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf im Durchschnitt eine leicht stärkere Ausprägung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

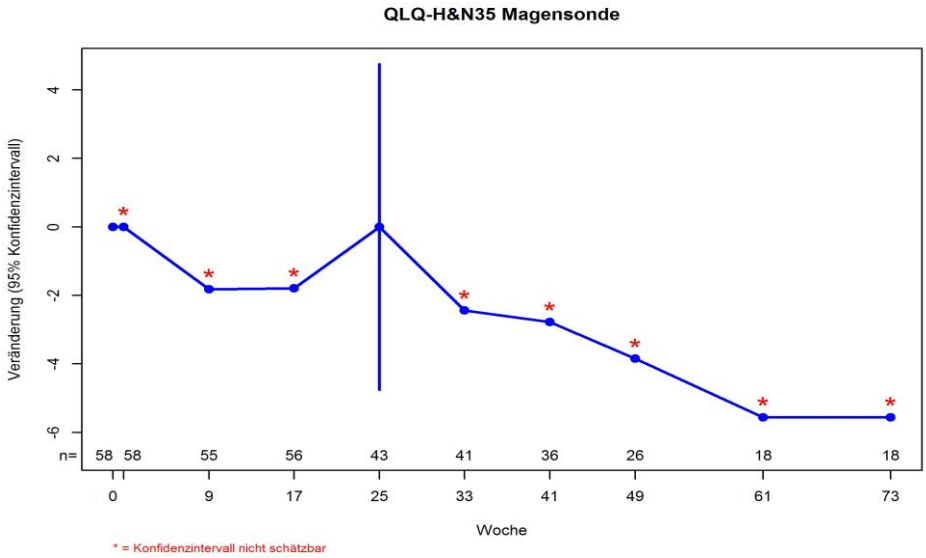


Abbildung 4-82: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Magensonde aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Magensonde“ wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten mit Ausnahme des Zeitpunkts nach 25 Wochen im Durchschnitt ausschließlich eine Verminderung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

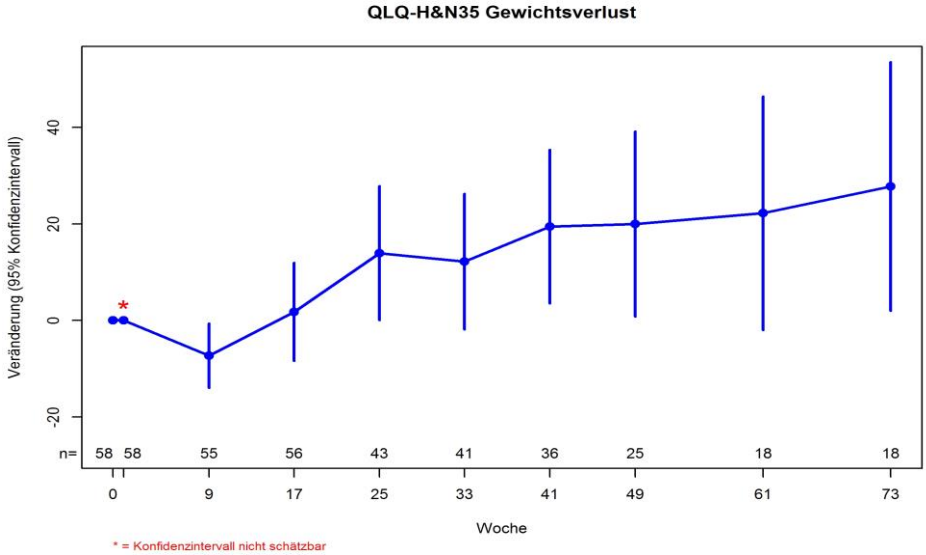


Abbildung 4-83: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des Symptoms „Gewichtsverlust“ wurde in den ersten neun Wochen eine Verminderung im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

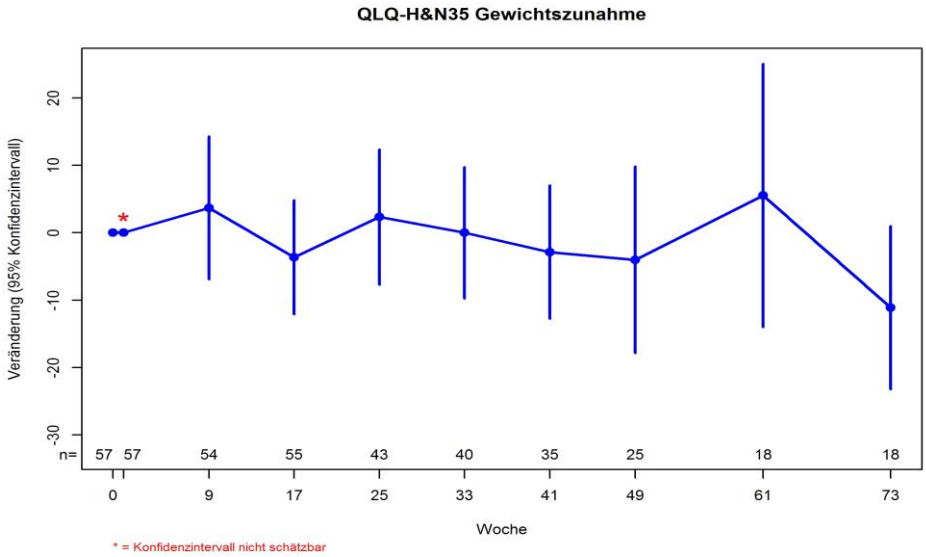


Abbildung 4-84: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des Symptoms „Gewichtszunahme“ war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Der Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 wurde in der Vismodegib-Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht erhoben. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.3.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – 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 4-106: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLDE225A2201 (BOLT)	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens herangezogen: • Körperliche Funktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion • Rollenfunktion • Finanzielle Schwierigkeiten Die Antworten zum allgemeinen Gesundheitszustand wurden von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet skaliert. Die Antworten zu den Funktionsskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt. Im vorliegenden Dossier wurden für den PRO EORTC QLQ-C30 Responderanalysen und der Verlauf dargestellt. Die Responderanalysen basierten auf dem Anteil der Patienten mit einer Abnahme des Scores um zehn Punkte von Baseline bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (73 Wochen). Dabei wurden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Abnahme des Scores um zehn Punkte der einzelnen Funktionsskalen beschreiben. Der Verlauf (Veränderung ab Baseline) wurde als unterstützende Analyse gezeigt. Dabei wurde der mittlere Ausgangswert und der Standardabweichung der einzelnen Symptomskalen tabellarisch und der Verlauf grafisch dargestellt. Die Hauptanalyse basierte auf dem pEAS. Um die Robustheit des Ergebnisses zu beurteilen, wurde zusätzlich die Analyse des Endpunkts auf Basis des FAS als Sensitivitätsanalyse dargestellt.
SHH4476g (ERIVANCE)	In der Studie wurden keine Daten mit diesem Fragebogen erhoben.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Aaronson 1993 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; pEAS: primary Efficacy Analysis Set	

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 88 % im pEAS und FAS. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-108: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	39/42 (92,9)
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	37/42 (88,1)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

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.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	26 (61,9)
Zensierung, n (%)	16 (38,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,4 [5,3; 11,1]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	19 (45,2)
Zensierung, n (%)	23 (54,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,6 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	27 (64,3)
Zensierung, n (%)	15 (35,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,4 [5,5; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	21 (50,0)
Zensierung, n (%)	21 (50,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	9,0 [7,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	27 (64,3)
Zensierung, n (%)	15 (35,7)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,4 [4,0; 16,4]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	22 (52,4)
Zensierung, n (%)	20 (47,6)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	11,1 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	10 (23,8)
Zensierung, n (%)	32 (76,2)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [16,4; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar	

Es konnte nicht für alle Funktionsskalen der Median ermittelt werden. Für den globalen Gesundheitszustand, „Rollenfunktionsfähigkeit“ und „Kognitive Funktionsfähigkeit“ wurde am frühesten eine Verschlechterung der Lebensqualität von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mindestens 26 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 69,2 (20,60)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 82,6 (21,28)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 83,8 (29,49)
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 79,7 (19,10)
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 88,9 (15,45)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	39 90,2 (15,16)
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	37 8,1 (16,49)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; NA: nicht schätzbar	

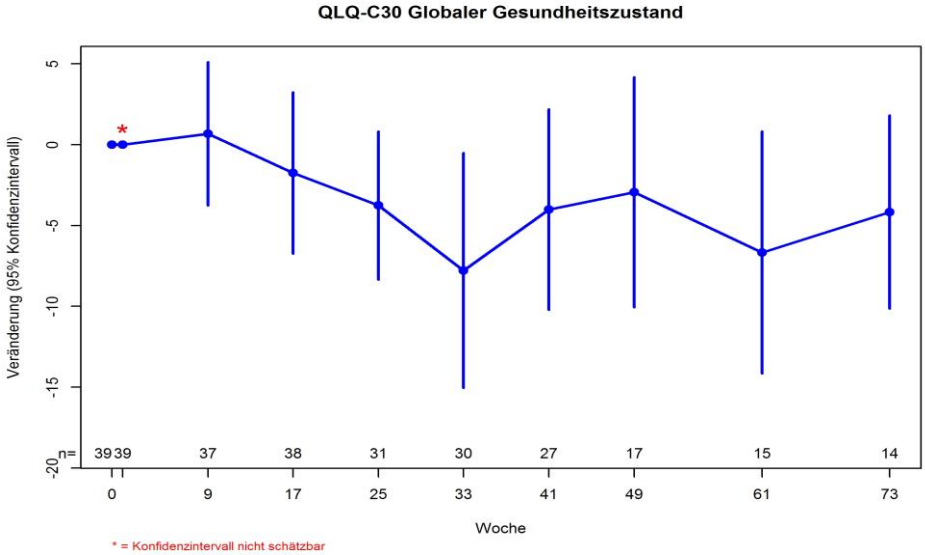


Abbildung 4-85: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des globalen Gesundheitszustands wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Insgesamt ist die wahrgenommene Veränderung des Zustands über den Zeitverlauf dennoch schwankend.

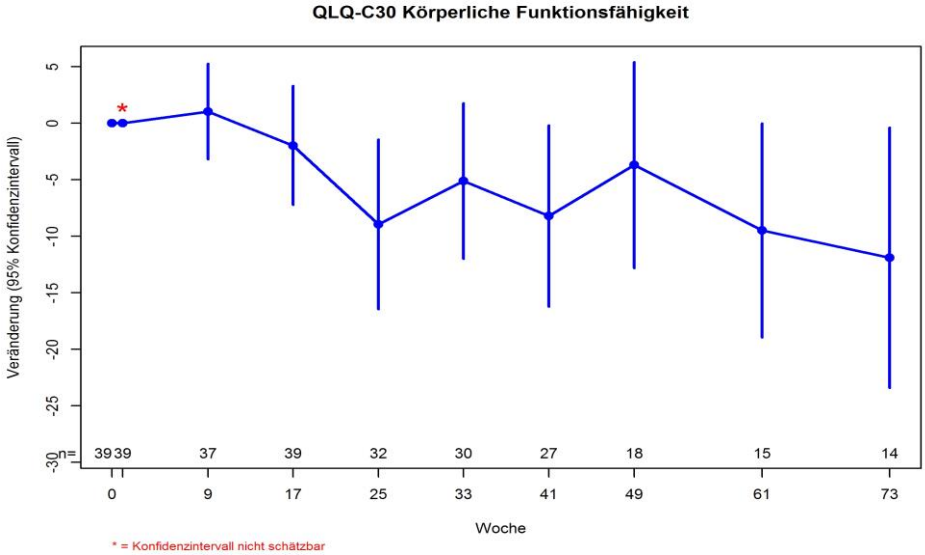


Abbildung 4-86: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 körperliche Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde in den ersten neun Wochen im Durchschnitt eine Verbesserung im Vergleich zu dem Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

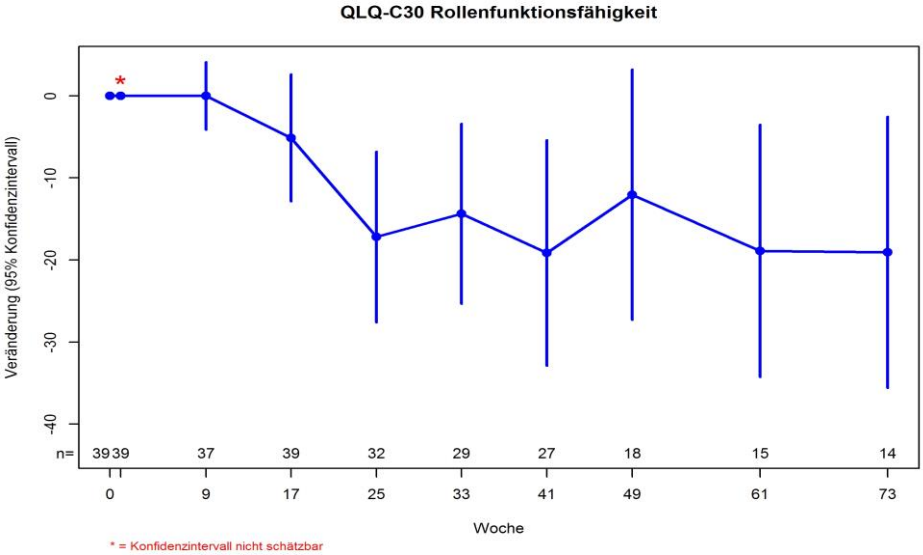


Abbildung 4-87: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der Rollenfunktionsfähigkeit wurde in den ersten neun Wochen keine Veränderung im Vergleich zum Baseline-Status festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

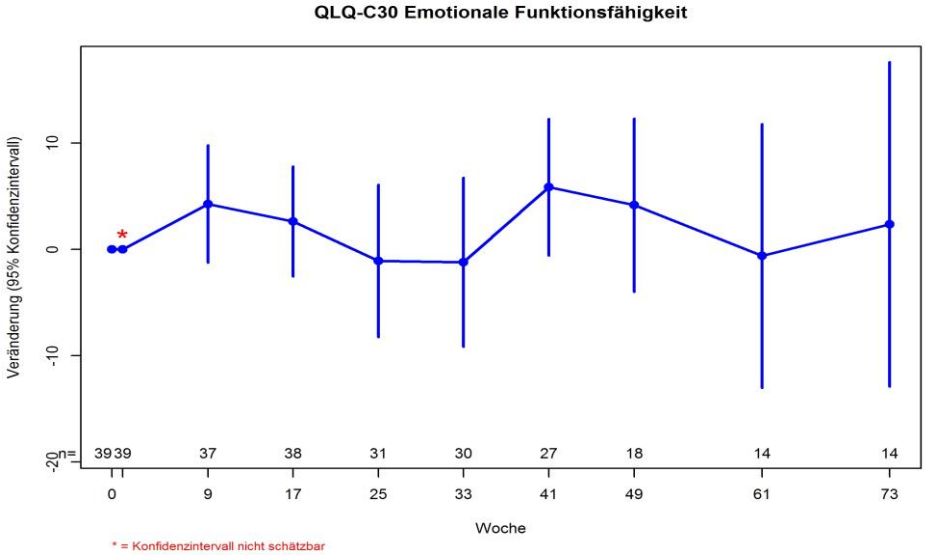


Abbildung 4-88: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 emotionale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung der emotionalen Funktionsfähigkeit war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

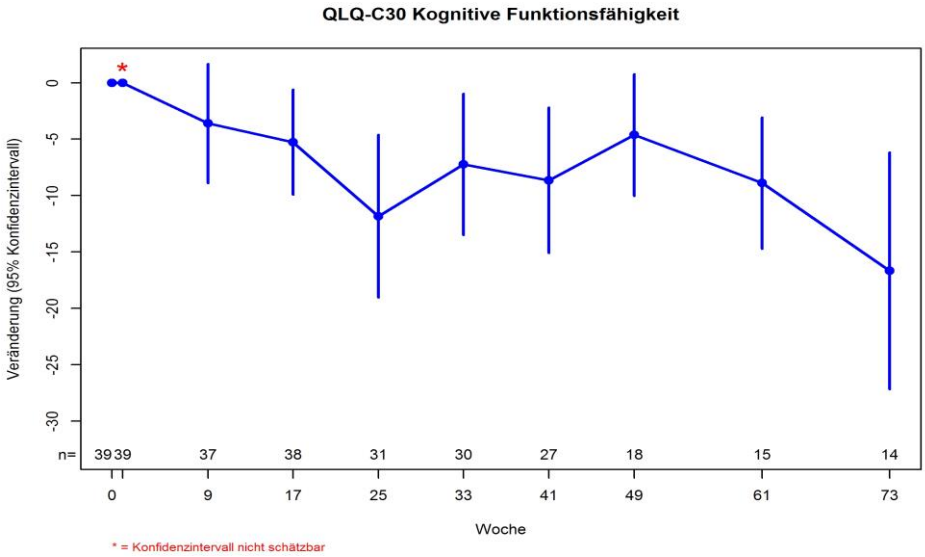


Abbildung 4-89: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 kognitive Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der kognitiven Funktionsfähigkeit wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

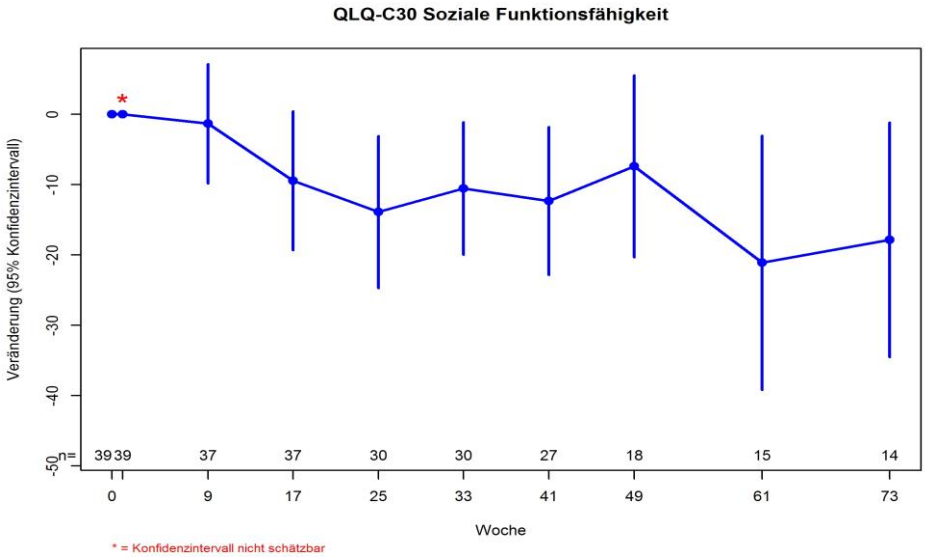


Abbildung 4-90: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 soziale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der sozialen Funktionsfähigkeit wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

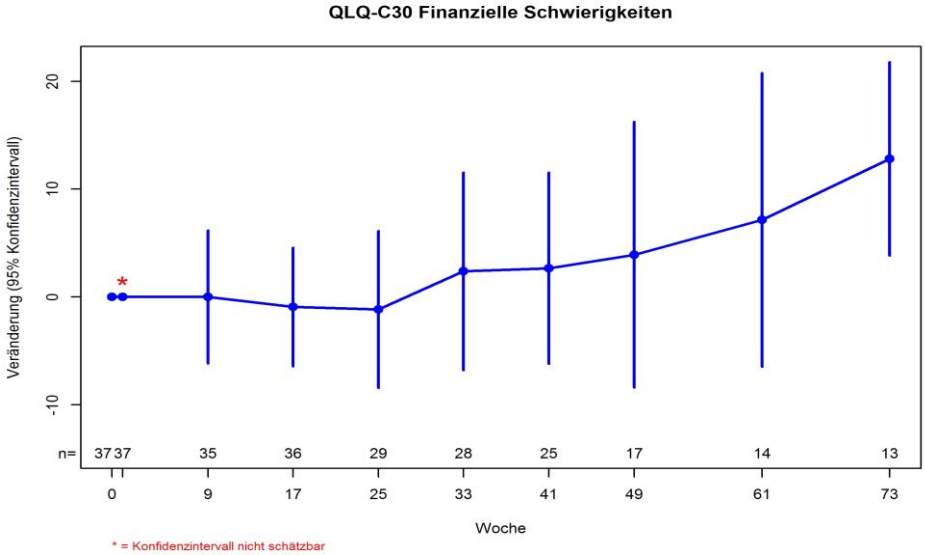


Abbildung 4-91: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der finanziellen Schwierigkeiten wurde in den ersten 29 Wochen eine leichte Verminderung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine Steigerung der Schwierigkeiten im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-111: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	61/66 (92,4)
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	59/66 (89,4)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Zeit bis zur Symptomverschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	37 (56,1)
Zensierung, n (%)	29 (43,9)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	9,0 [5,3; 13,7]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	25 (37,9)
Zensierung, n (%)	41 (62,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [9,0; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	33 (50,0)
Zensierung, n (%)	33 (50,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	9,0 [5,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	25 (37,9)
Zensierung, n (%)	41 (62,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	35 (53,0)
Zensierung, n (%)	31 (47,0)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	7,5 [5,5; 17,1]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	26 (39,4)
Zensierung, n (%)	40 (60,6)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,8 [7,7; NA]

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	16 (24,2)
Zensierung, n (%)	50 (75,8)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	NA [16,4; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptome) basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; KI = Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA = nicht schätzbar;	

Es konnte nicht für alle Funktionsskalen der Median ermittelt werden. Für den globalen Gesundheitszustand, „Rollenfunktionsfähigkeit“ und „Kognitive Funktionsfähigkeit“ wurde am frühesten eine Verschlechterung der Lebensqualität von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mindestens 33 Ereignissen am weitesten verbreitet.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen), Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 70,5 (20,89)
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 84,2 (20,23)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 83,6 (27,13)
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 80,5 (18,81)

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 89,1 (16,35)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit	
N Mittelwert (Standardabweichung)	61 90,2 (17,84)
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	
N Mittelwert (Standardabweichung)	59 10,7 (21,83)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten	

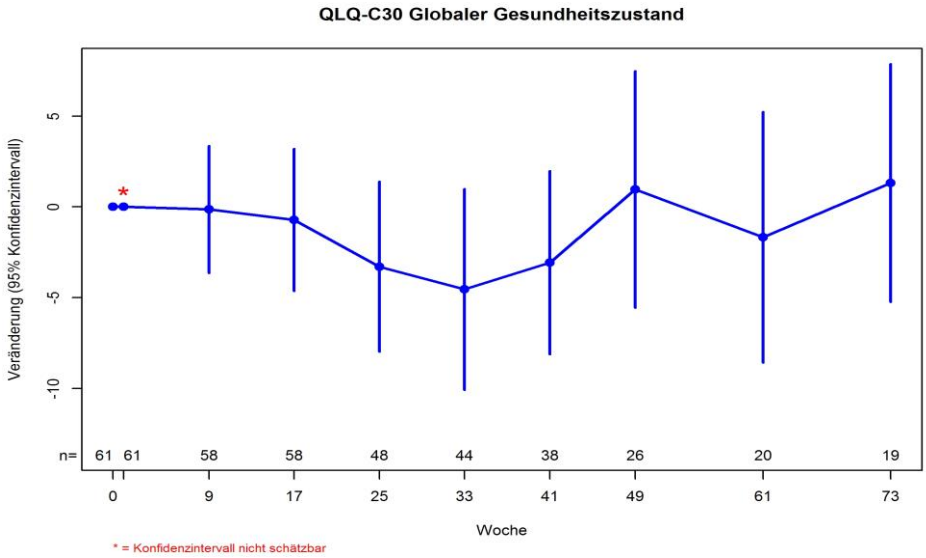


Abbildung 4-92: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung des globalen Gesundheitszustands war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

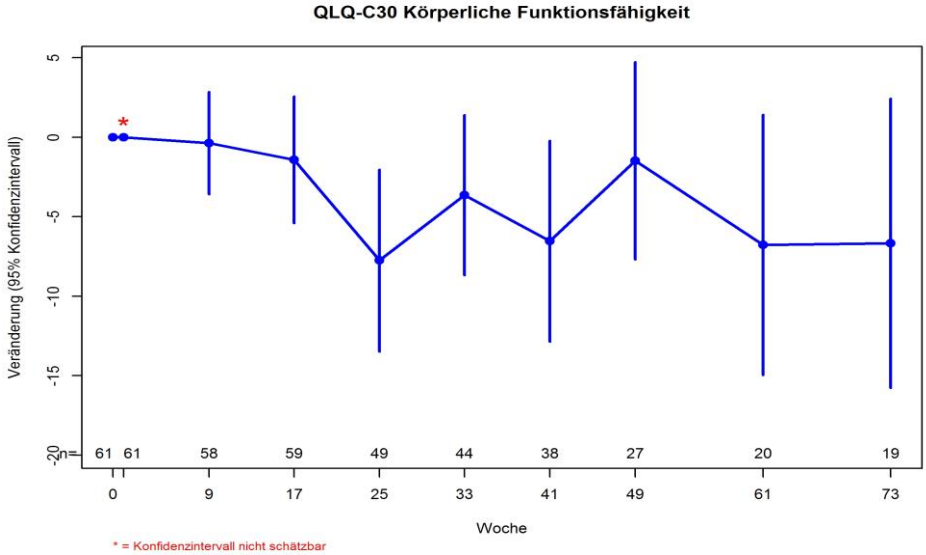


Abbildung 4-93: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

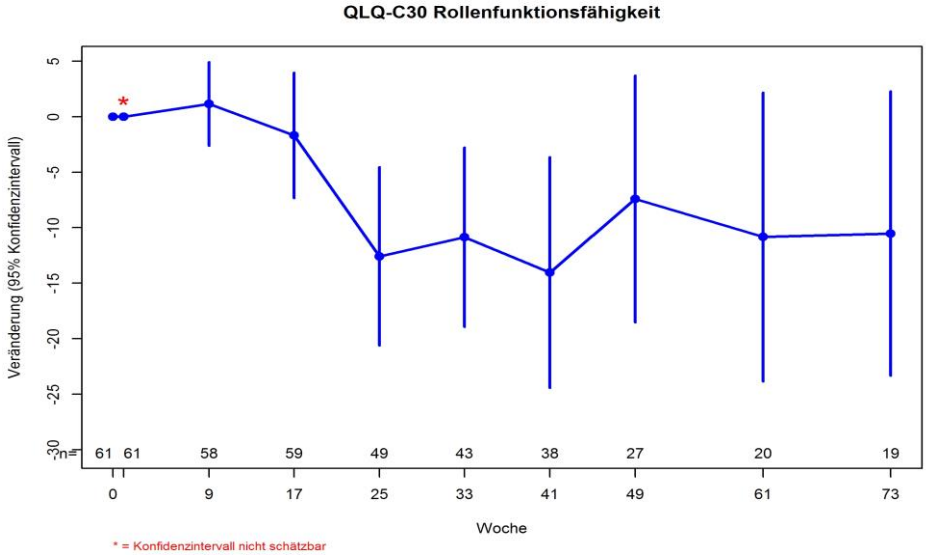


Abbildung 4-94: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der Rollenfunktionsfähigkeit wurde in den ersten neun Wochen eine Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Status festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

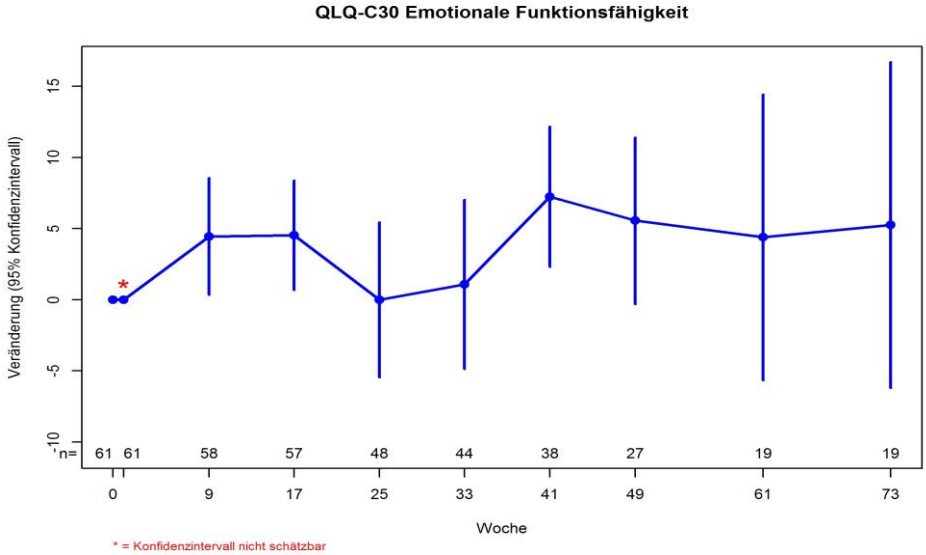


Abbildung 4-95: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung der emotionalen Funktionsfähigkeit war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Dennoch ist über den Zeitverlauf im Durchschnitt eine leichte Verbesserung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status erkennbar.

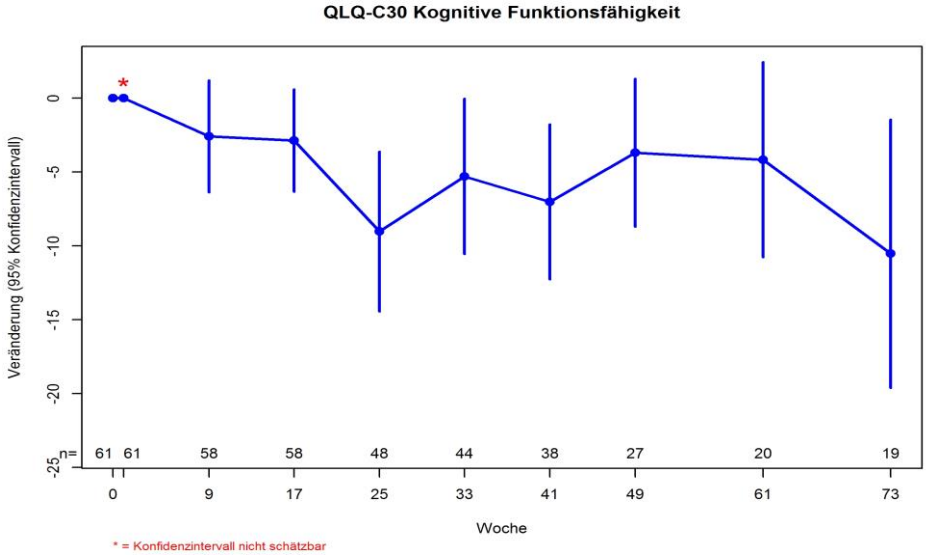


Abbildung 4-96: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der kognitiven Funktionsfähigkeit wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten im Durchschnitt ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

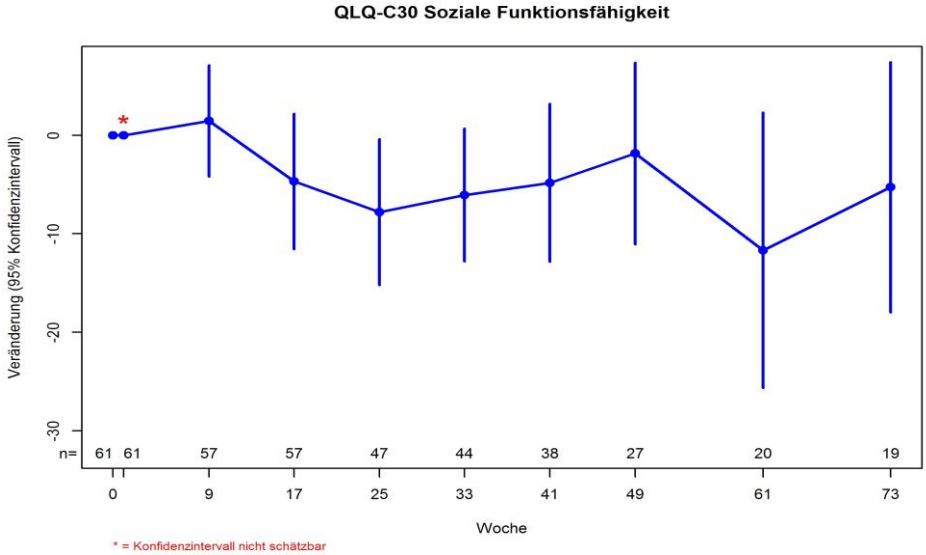


Abbildung 4-97: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich der sozialen Funktionsfähigkeit wurde in den ersten neun Wochen eine Verbesserung im Vergleich zu dem Baseline-Zustand festgestellt. Im weiteren Verlauf über die 73 Wochen wurde von den Patienten im Durchschnitt hingegen ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Der Verlauf der Veränderungen ist dennoch schwankend.

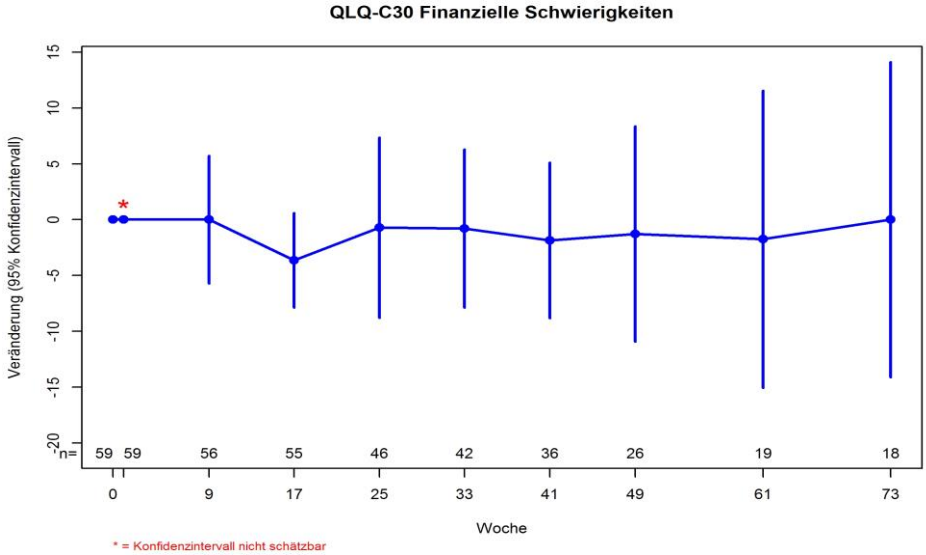


Abbildung 4-98: Verlaufskurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Die Bewertung der finanziellen Schwierigkeiten war über den Verlauf der 73 Wochen schwankend. Es ist kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) wurde in der Vismodegib-Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht erhoben. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

4.3.2.3.3.3.2 SF-36 – 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 4-114: Operationalisierung von Endpunkt SF-36 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EudraCT 2010-022629-14 / CLDE225A2201 (BOLT)	Der SF-36 ist ein generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ware, Jr. 1992). Der SF-36 umfasst 36 Fragen die sich in acht Subskalen gliedern, aus denen zwei Summenscores berechnet werden können. Der PCS schließt die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In den MCS fließen wiederum die Subskalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Jeder der acht Subskalen liegt eine Bewertung auf einer Skala von 0–100 zugrunde. Der Wert „100“ ist dem besten Gesundheitszustand in der entsprechenden Kategorie zugeordnet (Ware, Jr. 2000). Als MID wurde eine Veränderung des SF-36 um ≥5 Punkte herangezogen (Shikiar 2006). Der SF-36-Fragebogen wird im vorliegenden Dossier anhand von Responder-Analysen untersucht. Dabei werden Endpunkte abgebildet, die den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um fünf Punkte des PCS und MCS beschreiben. Der Verlauf (Veränderung ab Baseline) wurde als unterstützende Analyse gezeigt. Dabei wurden der mittlere Ausgangswert und die Standardabweichung der einzelnen Symptomskalen tabellarisch und der Verlauf grafisch dargestellt. Die Hauptanalyse basierte auf dem pEAS. Um die Robustheit des Ergebnisses zu beurteilen, wurde zusätzlich die Analyse des Endpunkts auf Basis des FAS als Sensitivitätsanalyse dargestellt.
SHH4476g (ERIVANCE)	In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde der SF-36 in der Standardversion verwendet (d.h. Erhebung der Daten der letzten 4 Wochen) und nicht die akute Version (d.h. Erhebung bezüglich der letzen Woche). Da diese Versionen nicht vergleichbar sind, konnte kein historischer Vergleich berechnet werden.
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a pEAS: primary Efficacy Analysis Set; SF-36: Short Form 36	

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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36 – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und über 84 % im FAS. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-116: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt SF-36 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)
SF-36 Psychischer Summenscore	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	38/42 (90,5)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; SF-36: Short Form 36	

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.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	24 (57,1)
Zensierung, n (%)	18 (42,9)
Median (in Monaten) [95%-KI]	7,4 [5,3; 16,4]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte	
Anzahl Patienten, N	42
Ereignis, n (%)	23 (54,8)
Zensierung, n (%)	19 (45,2)
Median (in Monaten) [95%-KI]	11,0 [6,0; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; NA: nicht schätzbar; SF-36: Short-Form-36 Health Survey	

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 physischen Summenscores betrug 7,4 Monate, welche kürzer war im Vergleich zur derer des SF-36 psychischen Summenscore (11,0 Monate). Für beide Summenscores war unter die Hälfte der laBCC Patienten im pEAS zensiert.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 49,1 (9,60)
SF-36 Psychischer Summenscore	
N Mittelwert (Standardabweichung)	38 49,4 (10,53)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; SF-36: Short Form 36	

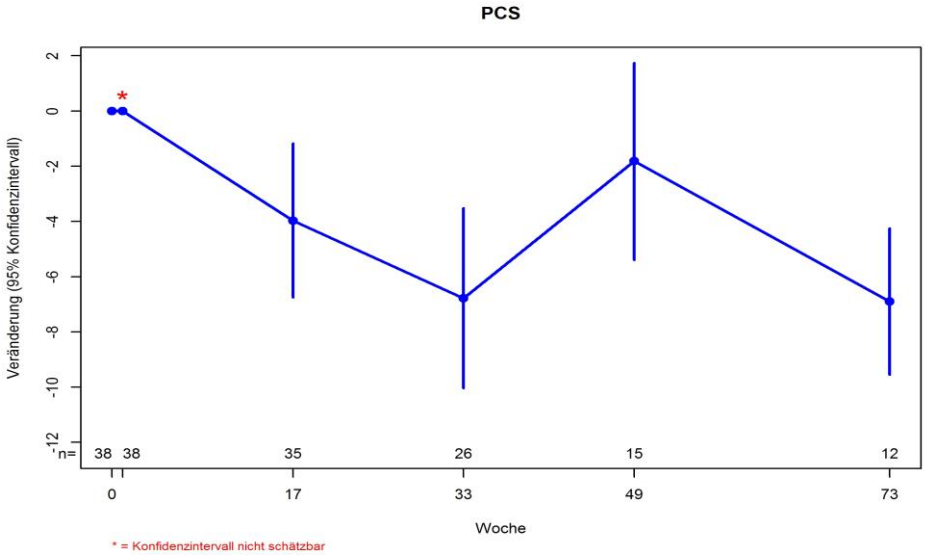


Abbildung 4-99: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Physischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des SF-36 Physichen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 49,1. Innerhalb der ersten 33 Wochen hatten die laBCC-Patienten im pEAS eine graduelle Verschlechterung um ca. sieben Punkte. Eine Erhöhung des physichen Summenscores konnte zwischen Woche 33 und Woche 49 beobachtet werden.

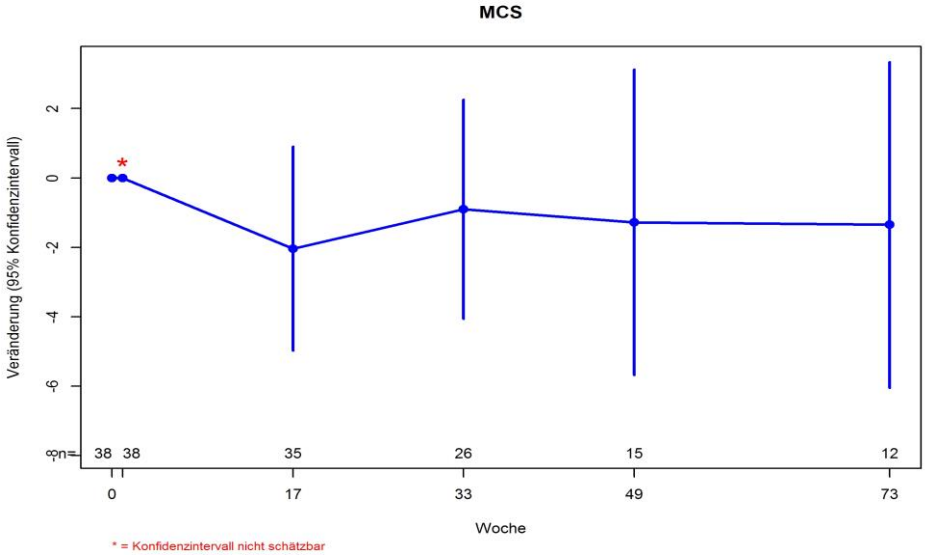


Abbildung 4-100: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Psychischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population – weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des SF-36 Psychischen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 49,4. Eine Verschlechterung konnte zwischen Baseline und Woche 17 beobachtet werden. Es ist insgesamt kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

Sensitivitätsanalyse:

Tabelle 4-119: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt SF-36 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	56/66 (84,8)
SF-36 Psychischer Summenscore	
Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert/N (%)	56/66 (84,8)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; SF-36 = Short-Form 36 Health Survey	

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	29 (43,9)
Zensierung, n (%)	37 (56,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	16,4 [7,4; 53,0]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte	
Anzahl Patienten, N	66
Ereignis, n (%)	27 (40,9)
Zensierung, n (%)	39 (59,1)
Median (in Monaten) [95 %-KI]	24,2 [11,0; 47,4]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. KI = Konfidenzintervall; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Ereignisse; SF-36 = Short-Form-36 Health Survey;	

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 physischen Summenscores betrug 16,4 Monate, welche kürzer war im Vergleich zur derer des SF-36 psychischen Summenscore (24,2 Monate). Für beide Summenscores war über die Hälfte der laBCC Patienten im FAS zensiert.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36, Baseline-Werte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: EudraCT 2010-022629-14/ CLDE225A2201 (BOLT)	
Sonidegib 200 mg, laBCC	
	Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)[a]
SF-36 Physischer Summenscore	
N Mittelwert (Standardabweichung)	56 48,1 (9,73)
SF-36 Psychischer Summenscore	
N Mittelwert (Standardabweichung)	56 49,1 (10,41)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Die Auswertung des Endpunkts SF-36 basierte auf einem Zeitraum von 73 Wochen. laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; SF-36 = Short-Form 36 Health Survey	

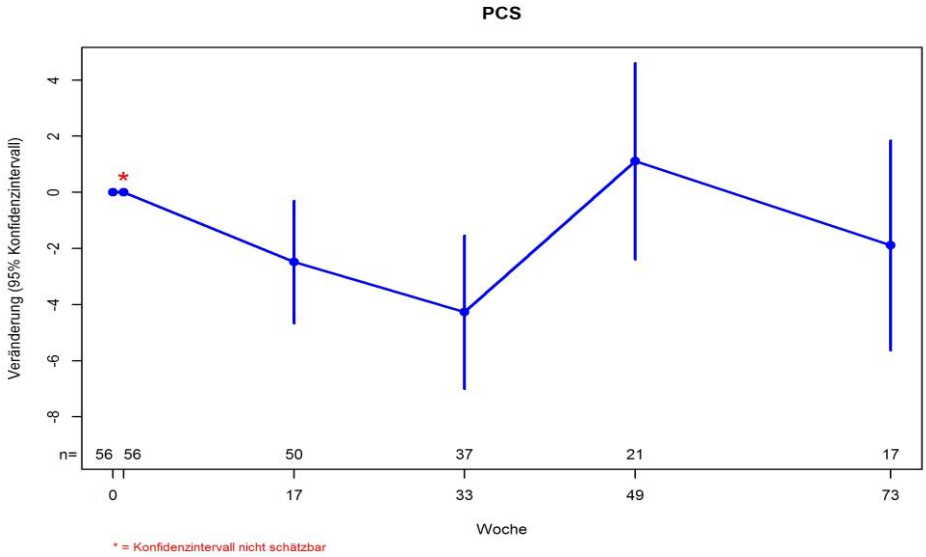


Abbildung 4-101: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Physischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des SF-36 Physichen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 48,1. Innerhalb der ersten 33 Wochen hatten die laBCC Patienten im pEAS eine graduelle Verschlechterung um ca. vier Punkte. Eine Erhöhung des Physichen Summenscores konnte zwischen Woche 33 und Woche 49 beobachtet werden.

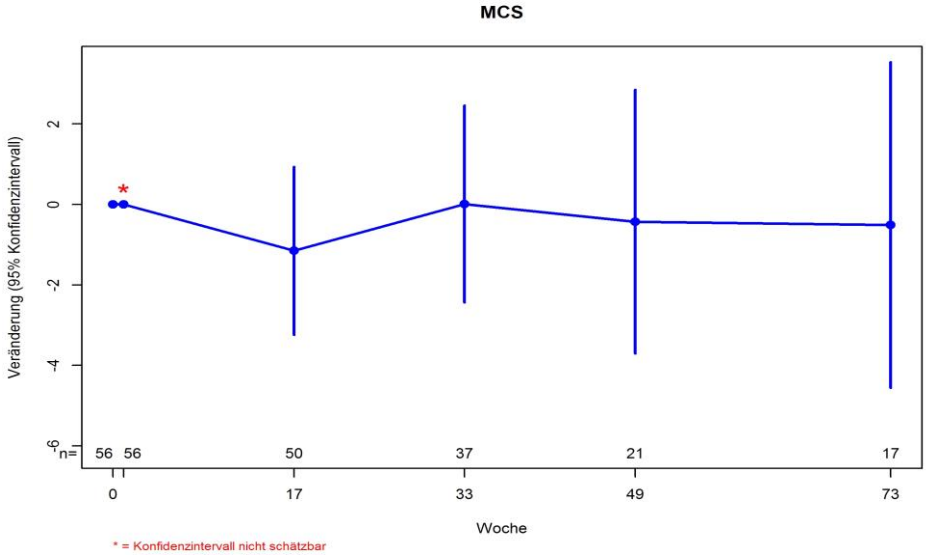


Abbildung 4-102: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 Psychischer Summenscore aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die FAS-Population - weitere Untersuchungen
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017c

Hinsichtlich des SF-36 Psychischen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 49,1. Eine Verschlechterung konnte zwischen Baseline und Woche 17 beobachtet werden. Es ist insgesamt kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen.

Ergebnisse aus Studien mit der ZVT und historischer Vergleich

Für Vismodegib wurde in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Fragebogen SF-36 in der Standardversion verwendet. In der BOLT-Studie wurde dagegen der SF-36 für den akuten Zeitraum (eine Woche statt vier Wochen) verwendet. Die Ergebnisse sind daher nicht vergleichbar. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

4.3.2.3.3.4 Sicherheitsrelevante Endpunkte – 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 4-122: Operationalisierung von den sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
EudraCT 2010-022629-14 / CLDE225A2201 (BOLT)	Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.03 eingruppiert und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 19.0 kodiert. Es wurden alle UEs aufgenommen, die nach der ersten und nicht später als 30 Tage nach der letzten Einnahme von Sonidegib aufgetreten sind bzw. sich verschlechtert haben (UE nach Therapiebeginn). Alle anderen UEs wurden separat gelistet. UE, die während der Behandlung mit Sonidegib aufgetreten sind und die vom Prüfarzt als therapiebedingt eingestuft worden sind, wurden als therapiebedingt bezeichnet. UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation. Es wurden alle UEs dargestellt, für die in der Fachinformation eine Häufigkeit von ≥ 10 % auftraten. Folgende sicherheitsrelevante Endpunkte wurden dargestellt: • UE • SUE • UE mit CTCAE Grad 3 oder höher • UE mit CTCAE Grad 3 und 4 • UE, das zum Therapieabbruch führte • Fatale UE • UE nach PT • UESI Die Auswertungen erfolgten im Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set, SAS).
SHH4476g (ERIVANCE)	Unerwünschte Ereignisse wurden für die All-Treated-Population erhoben, welche alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert. Die Version ist nicht berichtet. Die UE wurden zudem mittels NCI-CTCAE graduiert. Für jeden Patienten wurde ein UE mit dem schwersten Schweregrad berücksichtigt, wenn ein UE mehrfach auftrat. Folgende UE wurden berichtet: • UE • SUE • Therapieabbruch wegen UE • UE mit CTCAE Grad 3 oder höher (in den Subgruppen UE mit CTCAE Grad 3 und 4) • Fatale UE • UE nach PT
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; NCI: National Cancer Institute; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse	

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 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CLDE225A2201 (BOLT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	ja
SHH4476g (ERIVANCE)	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CLDE225A2201 (BOLT) waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal (klinisches Personal, administratives Studienpersonal und an der Studie beteiligte Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens) bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem Safety-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts liegt nicht vor. Es gibt keinen Hinweis auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial für die sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ist eine einarmige, multizentrische, interventionelle Studie mit Vismodegib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Anzahl Patienten (Safety-Analyse-Set), N	66	66
UE, n (%)	64 (97,0)	64 (97,0)
SUE, n (%)	13 (19,7)	13 (19,7)
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher, n (%)	31 (47,0)	31 (47,0)
UE mit CTCAE Grad 3 und 4, n (%)	31 (47,0)	31 (47,0)
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	20 (30,3)	20 (30,3)
Fatale UE, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Nach 42 Monaten zeigten 97,0 % der Patienten ein UE nach Therapiebeginn. Allerdings wurde nur ein UE dokumentiert, das zum Tod führte. Etwa 20 % der laBCC-Patienten zeigten ein schwerwiegendes UE und etwa ein Drittel der laBCC-Patienten zeigten ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Nach Ablauf der 30 Monate hat sich im weiteren Verlauf der Anteil der Patienten, die ein UE erfahren haben, nicht verändert.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für sicherheitsrelevanten Endpunkte nach PT aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) – weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Anzahl Patienten (Safety-Analyse-Set), N	66	66
Muskelspasmen (PT), n (%)	37 (56,1)	37 (56,1)
Alopezie (PT), n (%)	34 (51,5)	34 (51,5)
Dysgeusie (PT), n (%)	31 (47,0)	31 (47,0)
Übelkeit (PT), n (%)	25 (37,9)	25 (37,9)
Gewichtsverlust (PT), n (%)	21 (31,8)	21 (31,8)
Fatigue (PT), n (%)	19 (28,8)	21 (31,8)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Diarrhoe (PT), n (%)	18 (27,3)	18 (27,3)
Verminderter Appetit (PT), n (%)	12 (18,2)	12 (18,2)
Erbrechen (PT), n (%)	8 (12,1)	8 (12,1)
Husten (PT), n (%)	7 (10,6)	7 (10,6)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term		

In der Sicherheitspopulation wurden mit etwa jeweils 50 % am häufigsten die UEs „Muskelspasmen“, „Alopezie“ und „Dysgeusie“ gezeigt. Mit Ausnahme des UE „Fatigue“ blieb der Anteil der einzelnen UEs nach Ablauf der 60 Monate nach Studienbeginn im Vergleich zum Zeitpunkt von 48 Monaten nach Studienbeginn unverändert.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die Sicherheitspopulation - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Anzahl Patienten (Safety-Analyse-Set), N	66	66
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI), n (%)	46 (69,7)	46 (69,7)
Alopezie (UESI), n (%)	36 (54,5)	36 (54,5)
Dysgeusie (UESI), n (%)	32 (48,5)	32 (48,5)
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI), n (%)	32 (48,5)	32 (48,5)
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI), n (%)	27 (40,9)	29 (43,9)
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI), n (%)	25 (37,9)	25 (37,9)
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI), n (%)	19 (28,8)	19 (28,8)
Herzerkrankungen (UESI), n (%)	17 (25,8)	17 (25,8)
Hypersensitivität (UESI), n (%)	16 (24,2)	16 (24,2)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)		
Sonidegib 200 mg, laBCC		
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)	**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**
Zweiter Primärtumor (UESI), n (%)	11 (16,7)	11 (16,7)
Lipase- und/oder Amylaseanstieg (UESI), n (%)	6 (9,1)	6 (9,1)
Torsade de points/QT Verlängerung (UESI), n (%)	6 (9,1)	6 (9,1)
Frakturen (UESI), n (%)	5 (7,6)	5 (7,6)
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse		

In der Sicherheitspopulation wurden am häufigsten die UEs „Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur“, „Alopezie“ und „Dysgeusie“ gezeigt. Mit Ausnahme des UE „Fatigue“ blieb der Anteil der einzelnen UEs nach Ablauf der 30 Monate unverändert.

Ergebnisse aus den Studien mit ZVT und historischer Vergleich

Für Sonidegib lag die Studie CLDE225A2201 (BOLT) vor und für die ZVT Vismodegib die Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie zur ZVT Vismodegib für die sicherheitsrelevanten Endpunkte dargestellt. Da für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Zeit bis zum ersten Ereignis nicht vorlag, wurde der historische Vergleich auf Basis der Ereignisraten durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich.

Analyse Studie SHH4476g (ERIVANCE)

Die Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde im Nutzendossier zu Vismodegib im Detail dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Mai 2013 dargestellt,

die im historischen Vergleich verwendet werden. Der Datenschnitt ist im Nutzendossier zu Vismodegib als Update Monat 30 beschrieben und entspricht Monat 51 nach Studienbeginn.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt sicherheitsrelevante Endpunkte aus den Studien mit Vismodegib – weitere Untersuchungen

Studie	**Datenschnitt**	**UE Kategorie**	**N**	**Ereignisse n (%)**
SHH4476g (ERIVANCE)	30. Mai 2013	UE	71	71 (100 %)
		SUE	71	28 (39 %)
		Therapieabbruch wegen UE	71	18 (25 %)
		UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	71	43 (61 %)
		Fatale UE (CTCAE Grad 5)	71	7 (10 %)
		Muskelspasmen	71	52 (73 %)
		Alopezie	71	47 (66 %)
		Dysgeusie	71	35 (49 %)
		Amenorrhoe	71	2 (3 %)
		Nausea	71	23 (32 %)
		Diarrhoe	71	19 (27 %)
		Obstipation	71	13 (18 %)
		Erbrechen	71	11 (15 %)
		Vermindeter Appetit	71	18 (25 %)
		Gewichtsverlust	71	39 (55 %)
		Fatigue	71	31 (44 %)
		Husten	71	11 (15 %)
		Plattenepithelkarzinom	71	9 (13 %)

Quelle: Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Hauptanalyse für den Vergleich der Daten 51 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) und 60 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt.

Tabelle 4-128: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib - Hauptanalyse – weitere Untersuchungen

	Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
UE Kategorie	**N**	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
UE[a]	66	64 (97 %)	71	71 (100 %)	0,18 [0,01; 3,83]	0,97 [0,92; 1,02]
SUE[a]	66	13 (20 %)	71	28 (39 %)	0,38 [0,17; 0,81]	0,50 [0,28; 0,88]
Therapieabbruch wegen UE[a]	66	20 (30 %)	71	18 (25 %)	1,28 [0,61; 2,71]	1,20 [0,70; 2,05]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4[a]	66	31 (47 %)	71	43 (61 %)	0,58 [0,29; 1,14]	0,78 [0,56; 1,07]
Fatale UE (CTCAE Grad 5)[a]	66	1 (2 %)	71	7 (10 %)	0,14 [0,02; 1,18]	0,15 [0,02; 1,22]
Muskelspasmen[a]	66	37 (56 %)	71	52 (73 %)	0,47 [0,23; 0,95]	0,77 [0,59; 0,99]
Alopezie[a]	66	34 (52 %)	71	47 (66 %)	0,54 [0,27; 1,08]	0,78 [0,58; 1,04]
Dysgeusie[a]	66	31 (47 %)	71	35 (49 %)	0,91 [0,47; 1,78]	0,95 [0,67; 1,35]
Amenorrhoe[a]	66	1 (2 %)	71	2 (3 %)	0,53 [0,05; 5,99]	0,54 [0,05; 5,79]
Nausea[a]	66	25 (38 %)	71	23 (32 %)	1,27 [0,63; 2,57]	1,17 [0,74; 1,85]
Diarrhoe[a]	66	18 (27 %)	71	19 (27 %)	1,03 [0,48; 2,18]	1,02 [0,59; 1,77]
Obstipation[a]	66	6 (9 %)	71	13 (18 %)	0,45 [0,16; 1,25]	0,50 [0,20; 1,23]
Erbrechen[a]	66	8 (12 %)	71	11 (15 %)	0,75 [0,28; 2,00]	0,78 [0,34; 1,82]
Vermindeter Appetit[a]	66	12 (18 %)	71	18 (25 %)	0,65 [0,29; 1,49]	0,72 [0,37; 1,37]
Gewichtsverlust[a]	66	21 (32 %)	71	39 (55 %)	0,38 [0,19; 0,77]	0,58 [0,38; 0,87]
Fatigue[a]	66	19 (29 %)	71	31 (44 %)	0,52 [0,26; 1,06]	0,66 [0,42; 1,05]
Husten	66	7 (11 %)	71	11 (15 %)	0,65 [0,23; 1,78]	0,68 [0,28; 1,66]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c						

	Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
UE Kategorie	**N**	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR:Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Da nur im UE Fatigue zusätzliche Patienten mit Ereignis berichtet wurden, wurde die Sensitivitätsanalyse nur für dieses UE berechnet.

Tabelle 4-129: Ergebnisse des historischen Vergleichs für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib - Sensitivitätsanalyse – weitere Untersuchungen

	Sonidegib		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
UE Kategorie	**N**	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Fatigue[a]	66	21 (32%)	71	31 (44%)	0,60 [0,30; 1,21]	0,73 [0,47; 1,13]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR:Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurde als Hauptanalyse der Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn. In der Sensitivitätsanalyse wurde für die Studie CLDE225A2201 (BOLT) der Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn verwendet und für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) ebenfalls der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn.

In den Analysen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib in den Endpunkten SUE, Muskelspasmen und Gewichtsverlust, auch wenn die Höhe des Effekts nicht als dramatisch eingeschätzt werden kann. In den Endpunkten UE mit CTCAE Grad 3 oder höher, Fatale UE, Muskelspasmen, Alopezie, Obstipation, verminderter Appetit und Fatigue sind zudem leichte numerische Vorteile für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib zu verzeichnen. Wiederum sind bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE und Nausea leichte numerische Nachteile für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib zu erkennen. Außerdem wurde in der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Fatigue mit einer Differenz von 12 % eine numerische Überlegenheit von Sonidegib gegenüber Vismodegib festgestellt.

4.3.2.3.3.5 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.***

Tabelle 4-130: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Merkmal	**Subgruppen**
Alter	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männer; Frauen
ECOG-Performance-Status	0; ≥ 1 0, 1, 2
Geografische Region	Australien; Europa; Nordamerika USA; nicht-USA
Histologische Subtypen für Patienten mit laBCC	nicht-aggressive; aggressive Krankheit
Ethnie	Kaukasier; Andere

Die genannten Subgruppen waren per Protokoll präspezifiziert. Sie bezogen sich auf Faktoren, für die während der Randomisierung stratifiziert wurde, sowie auf prädefinierte (prognostische und patientendemografische) Merkmale.

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Andernfalls wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen. Darüber hinaus handelt es sich bei der BOLT-Studie um eine einarmige bzw. nicht-vergleichende Studie. Daher werden die Subgruppenanalysen zur Hauptanalyse nur deskriptiv und unterstützend dargestellt. Subgruppenanalysen zu Sensitivitätsanalysen werden nicht dargestellt.

Historischer Vergleich

Historische Vergleiche lagen für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) für folgende Endpunkte als Ereignisraten vor, sodass Subgruppenanalysen berechnet werden konnten:

- ORR
- Sicherheitsrelevante Endpunkte
    - UE

- SUE
- UE die zum Therapieabbruch führen
- UE mit CTCAE Grad 3 oder höher
- UE mit CTCAE Grad 3 und 4
- UE die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-131: Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen im historischen Vergleich

Merkmal	**Subgruppen**
Alter	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männer; Frauen
ECOG-Performance-Status	0; 1; 2

4.3.2.3.3.5.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**
Gesamtüberleben; Alter						
< 65 Jahre	16	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	16	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
≥ 65 Jahre	26	5 (19,2 %)	NA [33,2; NA]	26	5 (19,2 %)	NA [33,2; NA]
Gesamtüberleben; Geschlecht						
Männlich	22	2 (9,1 %)	NA [33,2; NA]	22	2 (9,1 %)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	3 (15,0 %)	NA [29,1; NA]	20	3 (15,0 %)	NA [29,1; NA]
Gesamtüberleben; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	31	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
1	8	5 (62,5 %)	29,1 [13,0; 33,2]	8	5 (62,5 %)	29,1 [13,0; 33,2]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**
Gesamtüberleben; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	31	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	5 (45,5 %)	33,2 [13,0; NA]	11	5 (45,5 %)	33,2 [13,0; NA]
Gesamtüberleben; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3 %)	33,2 [13,0; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [13,0; NA]
nicht USA	31	2 (6,5 %)	NA [NA; NA]	31	2 (6,5 %)	NA [NA; NA]
Gesamtüberleben; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	2 (6,7 %)	NA [NA; NA]	30	2 (6,7 %)	NA [NA; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3 %)	33,2 [13,0; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [13,0; NA]
Gesamtüberleben; Histologie						
aggressiv	24	4 (16,7 %)	NA [33,2; NA]	24	4 (16,7 %)	NA [33,2; NA]
nicht aggressiv	18	1 (5,6 %)	NA [NA; NA]	18	1 (5,6 %)	NA [NA; NA]
Gesamtüberleben; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	4 (10,0 %)	NA [NA; NA]	40	4 (10,0 %)	NA [NA; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	22,8 [NA; NA]	2	1 (50,0 %)	22,8 [NA; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar						

Historischer Vergleich

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden keine Ereignisraten für die Subgruppen berichtet (Roche Pharma AG 2016), sodass keine Subgruppen für den historischer Vergleich zum Endpunkts OS berechnet werden konnten.

4.3.2.3.3.5.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Alter						
< 65 Jahre	16	3 (18,8 %)	NA [13,8; NA]	16	4 (25,0 %)	39,6 [13,8; NA]
≥ 65 Jahre	26	9 (34,6 %)	14,8 [11,0; NA]	26	9 (34,6 %)	14,8 [11,0; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Geschlecht						
Männlich	22	9 (40,9 %)	14,8 [9,3; NA]	22	9 (40,9 %)	14,8 [9,3; NA]
Weiblich	20	3 (15,0 %)	NA [13,7; NA]	20	4 (20,0 %)	39,6 [13,7; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	10 (32,3 %)	19,0 [13,7; NA]	31	11 (35,5 %)	19,0 [13,7; NA]
1	8	2 (25,0 %)	NA [11,0; NA]	8	2 (25,0 %)	NA [11,0; NA]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	10 (32,3 %)	19,0 [13,7; NA]	31	11 (35,5 %)	19,0 [13,7; NA]
≥ 1	11	2 (18,2 %)	NA [11,0; NA]	11	2 (18,2 %)	NA [11,0; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3 %)	14,8 [11,0; NA]	11	4 (36,4 %)	14,8 [11,0; 39,6]
nicht USA	31	9 (29,0 %)	19,0 [13,7; NA]	31	9 (29,0 %)	19,0 [13,7; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	9 (30,0 %)	19,0 [13,7; NA]	30	9 (30,0 %)	19,0 [13,7; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3 %)	14,8 [11,0; NA]	11	4 (36,4 %)	14,8 [11,0; 39,6]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Histologie						
aggressiv	24	8 (33,3 %)	14,8 [11,0; NA]	24	9 (37,5 %)	14,8 [11,0; NA]
nicht aggressiv	18	4 (22,2 %)	22,1 [9,1; NA]	18	4 (22,2 %)	22,1 [9,1; NA]
Progressionsfreies Überleben - Zentraler Review; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	12 (30,0 %)	19,0 [13,8; NA]	40	13 (32,5 %)	19,0 [13,8; NA]
Andere	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]**
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar						

Historischer Vergleich

In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden keine Ereignisraten für die Subgruppen berichtet (Roche Pharma AG 2016), sodass keine Subgruppen für den historischer Vergleich zum Endpunkts OS berechnet werden konnten.

4.3.2.3.3.5.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (mRECIST) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Alter				
< 65 Jahre	11/16	68,8 [41,3; 89,0]	11/16	68,8 [41,3; 89,0]
≥ 65 Jahre	12/26	46,2 [26,6; 66,6]	12/26	46,2 [26,6; 66,6]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Geschlecht				
Männlich	13/22	59,1 [36,4; 79,3]	13/22	59,1 [36,4; 79,3]
Weiblich	10/20	50,0 [27,2; 72,8]	10/20	50,0 [27,2; 72,8]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	20/31	64,5 [45,4; 80,8]	20/31	64,5 [45,4; 80,8]
1	3/8	37,5 [8,5; 75,5]	3/8	37,5 [8,5; 75,5]
2	0/3	0,0 [0,0; 70,8]	0/3	0,0 [0,0; 70,8]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	20/31	64,5 [45,4; 80,8]	20/31	64,5 [45,4; 80,8]
≥ 1	3/11	27,3 [6,0; 61,0]	3/11	27,3 [6,0; 61,0]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/11	63,6 [30,8; 89,1]	7/11	63,6 [30,8; 89,1]
nicht USA	16/31	51,6 [33,1; 69,8]	16/31	51,6 [33,1; 69,8]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/1	100,0 [2,5; 100,0]	1/1	100,0 [2,5; 100,0]
Europa	15/30	50,0 [31,3; 68,7]	15/30	50,0 [31,3; 68,7]
Nordamerika	7/11	63,6 [30,8; 89,1]	7/11	63,6 [30,8; 89,1]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Histologie				
aggressiv	14/24	58,3 [36,6; 77,9]	14/24	58,3 [36,6; 77,9]
nicht aggressiv	9/18	50,0 [26,0; 74,0]	9/18	50,0 [26,0; 74,0]
Objektive Ansprechrate (ORR) - Zentraler Review; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	22/40	55,0 [38,5; 70,7]	22/40	55,0 [38,5; 70,7]
Andere	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar; ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate)				

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit den Prüfarztbewertungen nach RECIST für den Vergleich der Daten 48 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) (FAS) und 51 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen des historischen Vergleichs für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (Prüfarztbewertung, RECIST/RECIST 1.1) aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

Kategorie	**Sonidegib**		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95% KI]**	**RR [95% KI]**

Geschlecht						
Weiblich	28	19 (68 %)	28	19 (68 %)	1,00 [0,33; 3,07]	1,00 [0,70; 1,43]
Männlich	38	22 (54 %)	35	19 (54 %)	1,16 [0,46; 2,92]	1,07 [0,71; 1,60]
Alter						
<65	28	17 (61 %)	33	24 (73 %)	0,58 [0,20; 1,70]	0,83 [0,58; 1,20]
≥65	38	24 (63 %)	30	14 (47 %)	1,96 [0,74; 5,19]	1,35 [0,86; 2,13]
ECOG PS						
0	44	30 (68 %)	48	30 (63 %)	1,29 [0,54; 3,05]	1,09 [0,81; 1,47]
1	16	9 (56 %)	13	8 (62 %)	0,80 [0,18; 3,57]	0,91 [0,50; 1,68]
2	4	2 (50 %)	2	0 (0 %)	5,00 [0,15; 166,59]	3,00 [0,21; 43,66]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c
Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten; n = Anzahl Ereignisse; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko

Für die Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppen dargestellt.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Komplettes Ansprechen (CR) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Alter				
< 65 Jahre	2/16	12,5 [1,6; 38,4]	2/16	12,5 [1,6; 38,4]
≥ 65 Jahre	0/26	0,0 [0,0; 13,2]	0/26	0,0 [0,0; 13,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Geschlecht				
Männlich	1/22	4,5 [0,1; 22,8]	1/22	4,5 [0,1; 22,8]
Weiblich	1/20	5,0 [0,1; 24,9]	1/20	5,0 [0,1; 24,9]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	2/31	6,5 [0,8; 21,4]	2/31	6,5 [0,8; 21,4]
1	0/8	0,0 [0,0; 36,9]	0/8	0,0 [0,0; 36,9]
2	0/3	0,0 [0,0; 70,8]	0/3	0,0 [0,0; 70,8]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	2/31	6,5 [0,8; 21,4]	2/31	6,5 [0,8; 21,4]
≥ 1	0/11	0,0 [0,0; 28,5]	0/11	0,0 [0,0; 28,5]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	1/11	9,1 [0,2; 41,3]	1/11	9,1 [0,2; 41,3]
nicht USA	1/31	3,2 [0,1; 16,7]	1/31	3,2 [0,1; 16,7]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/1	0,0 [0,0; 97,5]	0/1	0,0 [0,0; 97,5]
Europa	1/30	3,3 [0,1; 17,2]	1/30	3,3 [0,1; 17,2]
Nordamerika	1/11	9,1 [0,2; 41,3]	1/11	9,1 [0,2; 41,3]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Histologie				
aggressiv	1/24	4,2 [0,1; 21,1]	1/24	4,2 [0,1; 21,1]
nicht aggressiv	1/18	5,6 [0,1; 27,3]	1/18	5,6 [0,1; 27,3]
Komplettes Ansprechen (CR) - Zentraler Review; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	2/40	5,0 [0,6; 16,9]	2/40	5,0 [0,6; 16,9]
Andere	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CR: komplettes Ansprechen (complete response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse;				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren für den Endpunkt CR keine Subgruppenanalysen verfügbar. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich zwischen CLDE225A2201 (BOLT) und SHH4476g (ERIVANCE) ist für den Endpunkt CR somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Partielles Ansprechen (PR) – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Alter				
< 65 Jahre	9/16	56,2 [29,9; 80,2]	9/16	56,2 [29,9; 80,2]
≥ 65 Jahre	12/26	46,2 [26,6; 66,6]	12/26	46,2 [26,6; 66,6]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Geschlecht				
Männlich	12/22	54,5 [32,2; 75,6]	12/22	54,5 [32,2; 75,6]
Weiblich	9/20	45,0 [23,1; 68,5]	9/20	45,0 [23,1; 68,5]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	18/31	58,1 [39,1; 75,4]	18/31	58,1 [39,1; 75,4]
1	3/8	37,5 [8,5; 75,5]	3/8	37,5 [8,5; 75,5]
2	0/3	0,0 [0,0; 70,8]	0/3	0,0 [0,0; 70,8]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	18/31	58,1 [39,1; 75,4]	18/31	58,1 [39,1; 75,4]
≥ 1	3/11	27,3 [6,0; 61,0]	3/11	27,3 [6,0; 61,0]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	6/11	54,5 [23,4; 83,2]	6/11	54,5 [23,4; 83,2]
nicht USA	15/31	48,4 [30,1; 66,9]	15/31	48,4 [30,1; 66,9]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/1	100,0 [2,5; 100,0]	1/1	100,0 [2,5; 100,0]
Europa	14/30	46,7 [28,3; 65,7]	14/30	46,7 [28,3; 65,7]
Nordamerika	6/11	54,5 [23,4; 83,2]	6/11	54,5 [23,4; 83,2]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Histologie				
aggressiv	13/24	54,2 [32,8; 74,5]	13/24	54,2 [32,8; 74,5]
nicht aggressiv	8/18	44,4 [21,5; 69,2]	8/18	44,4 [21,5; 69,2]
Partielles Ansprechen (PR) - Zentraler Review; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	20/40	50,0 [33,8; 66,2]	20/40	50,0 [33,8; 66,2]
Andere	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N=42**	**n (%) [95 %-KI]**
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; PR: partielles Ansprechen (partial response)				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren für den Endpunkt PR keine Subgruppenanalysen verfügbar. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich zwischen CLDE225A2201 (BOLT) und SHH4476g (ERIVANCE) ist für den Endpunkt PR somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR)

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dauer des Ansprechens – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Alter						
< 65 Jahre	11	2 (18,2 %)	NA [5,3; NA]	11	3 (27,3 %)	35,7 [5,3; NA]
≥ 65 Jahre	12	7 (58,3 %)	11,9 [5,6; NA]	12	7 (58,3 %)	11,9 [5,6; NA]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Geschlecht						
Männlich	13	7 (53,8 %)	10,1 [5,3; NA]	13	7 (53,8 %)	10,1 [5,3; NA]
Weiblich	10	2 (20,0 %)	NA [5,6; NA]	10	3 (30,0 %)	35,7 [5,6; NA]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	20	8 (40,0 %)	12,9 [7,0; NA]	20	9 (45,0 %)	12,9 [7,0; NA]
1	3	1 (33,3 %)	NA [10,1; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [10,1; NA]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	20	8 (40,0 %)	12,9 [7,0; NA]	20	9 (45,0 %)	12,9 [7,0; NA]
≥ 1	3	1 (33,3 %)	NA [10,1; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [10,1; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	7	2 (28,6 %)	NA [7,4; NA]	7	3 (42,9 %)	35,7 [7,4; 35,7]
nicht USA	16	7 (43,8 %)	12,9 [7,0; NA]	16	7 (43,8 %)	12,9 [7,0; NA]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	15	7 (46,7 %)	12,9 [5,6; NA]	15	7 (46,7 %)	12,9 [5,6; NA]
Nordamerika	7	2 (28,6 %)	NA [7,4; NA]	7	3 (42,9 %)	35,7 [7,4; 35,7]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Histologie						
aggressiv	14	6 (42,9 %)	11,9 [5,6; NA]	14	7 (50,0 %)	11,9 [5,6; NA]
nicht aggressiv	9	3 (33,3 %)	12,9 [7,0; NA]	9	3 (33,3 %)	12,9 [7,0; NA]
Dauer des Ansprechens - Zentraler Review; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	22	9 (40,9 %)	12,9 [7,4; NA]	22	10 (45,5 %)	12,9 [7,4; NA]
Andere	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar						

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt DoR wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response, TTR)

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen des Tumors – Zentraler Review, mRECIST aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Alter						
< 65 Jahre	11	11 (100,0 %)	3,9 [1,9; 5,6]	11	11 (100,0 %)	3,9 [1,9; 5,6]
≥ 65 Jahre	12	12 (100,0 %)	4,8 [1,2; 9,2]	12	12 (100,0 %)	4,8 [1,2; 9,2]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Geschlecht						
Männlich	13	13 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,6]	13	13 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,6]
Weiblich	10	10 (100,0 %)	4,7 [1,9; 9,3]	10	10 (100,0 %)	4,7 [1,9; 9,3]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	20	20 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,8]	20	20 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,8]
1	3	3 (100,0 %)	4,0 [1,0; 5,6]	3	3 (100,0 %)	4,0 [1,0; 5,6]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	20	20 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,8]	20	20 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,8]
≥ 1	3	3 (100,0 %)	4,0 [1,0; 5,6]	3	3 (100,0 %)	4,0 [1,0; 5,6]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	7	7 (100,0 %)	3,9 [1,0; 5,8]	7	7 (100,0 %)	3,9 [1,0; 5,8]
nicht USA	16	16 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,7]	16	16 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,7]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	9,3 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	9,3 [NA; NA]
Europa	15	15 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,6]	15	15 (100,0 %)	4,0 [1,9; 5,6]
Nordamerika	7	7 (100,0 %)	3,9 [1,0; 5,8]	7	7 (100,0 %)	3,9 [1,0; 5,8]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Histologie						
aggressiv	14	14 (100,0 %)	3,9 [1,9; 5,7]	14	14 (100,0 %)	3,9 [1,9; 5,7]
nicht aggressiv	9	9 (100,0 %)	5,6 [1,9; 9,2]	9	9 (100,0 %)	5,6 [1,9; 9,2]
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors - Zentraler Review; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	22	22 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,7]	22	22 (100,0 %)	4,0 [2,1; 5,7]
Andere	1	1 (100,0 %)	3,9 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	3,9 [NA; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c						

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar						

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt TTR wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptome

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Morbiditäts-Endpunkte des QLQ-C30 - Symptome, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5 %)	5,6 [1,9; 16,6]	16	10 (62,5 %)	5,6 [1,9; 16,6]
≥ 65 Jahre	26	19 (73,1 %)	3,8 [2,0; 9,2]	26	19 (73,1 %)	3,8 [2,0; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	14 (63,6 %)	4,7 [1,9; 16,6]	22	14 (63,6 %)	4,7 [1,9; 16,6]
Weiblich	20	15 (75,0 %)	3,7 [1,9; 9,3]	20	15 (75,0 %)	3,7 [1,9; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	21 (67,7 %)	3,8 [3,6; 11,1]	31	21 (67,7 %)	3,8 [3,6; 11,1]
1	8	5 (62,5 %)	3,6 [1,8; NA]	8	5 (62,5 %)	3,6 [1,8; NA]
2	3	3 (100,0 %)	9,0 [1,9; 9,3]	3	3 (100,0 %)	9,0 [1,9; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	21 (67,7 %)	3,8 [3,6; 11,1]	31	21 (67,7 %)	3,8 [3,6; 11,1]
≥ 1	11	8 (72,7 %)	3,7 [1,8; 9,3]	11	8 (72,7 %)	3,7 [1,8; 9,3]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	8 (72,7 %)	7,5 [1,8; 16,6]	11	8 (72,7 %)	7,5 [1,8; 16,6]
nicht USA	31	21 (67,7 %)	3,7 [2,0; 9,2]	31	21 (67,7 %)	3,7 [2,0; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	3,7 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	3,7 [NA; NA]
Europa	30	20 (66,7 %)	3,7 [2,0; 11,1]	30	20 (66,7 %)	3,7 [2,0; 11,1]
Nordamerika	11	8 (72,7 %)	7,5 [1,8; 16,6]	11	8 (72,7 %)	7,5 [1,8; 16,6]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	14 (58,3 %)	9,0 [3,6; NA]	24	14 (58,3 %)	9,0 [3,6; NA]
nicht aggressiv	18	15 (83,3 %)	3,7 [1,9; 3,7]	18	15 (83,3 %)	3,7 [1,9; 3,7]
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	28 (70,0 %)	3,8 [3,6; 9,2]	40	28 (70,0 %)	3,8 [3,6; 9,2]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [3,4; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [3,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	9 (56,2 %)	9,2 [3,2; NA]	16	9 (56,2 %)	9,2 [3,2; NA]
≥ 65 Jahre	26	12 (46,2 %)	14,1 [7,4; NA]	26	12 (46,2 %)	14,1 [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	9 (40,9 %)	13,8 [7,4; NA]	22	9 (40,9 %)	13,8 [7,4; NA]
Weiblich	20	12 (60,0 %)	9,2 [5,3; NA]	20	12 (60,0 %)	9,2 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	17 (54,8 %)	11,1 [5,4; 16,5]	31	17 (54,8 %)	11,1 [5,4; 16,5]
1	8	2 (25,0 %)	NA [2,0; NA]	8	2 (25,0 %)	NA [2,0; NA]
2	3	2 (66,7 %)	9,0 [5,5; NA]	3	2 (66,7 %)	9,0 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	17 (54,8 %)	11,1 [5,4; 16,5]	31	17 (54,8 %)	11,1 [5,4; 16,5]
≥ 1	11	4 (36,4 %)	NA [5,5; NA]	11	4 (36,4 %)	NA [5,5; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; NA]	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; NA]
nicht USA	31	14 (45,2 %)	14,1 [7,4; NA]	31	14 (45,2 %)	14,1 [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]
Europa	30	13 (43,3 %)	14,1 [7,4; NA]	30	13 (43,3 %)	14,1 [7,4; NA]
Nordamerika	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; NA]	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	11 (45,8 %)	11,1 [7,4; NA]	24	11 (45,8 %)	11,1 [7,4; NA]
nicht aggressiv	18	10 (55,6 %)	13,8 [5,3; NA]	18	10 (55,6 %)	13,8 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	21 (52,5 %)	9,2 [7,4; 16,5]	40	21 (52,5 %)	9,2 [7,4; 16,5]
Andere	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5 %)	7,4 [3,6; 16,6]	16	10 (62,5 %)	7,4 [3,6; 16,6]
≥ 65 Jahre	26	16 (61,5 %)	7,4 [5,5; 9,3]	26	16 (61,5 %)	7,4 [5,5; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	13 (59,1 %)	5,6 [3,7; 16,6]	22	13 (59,1 %)	5,6 [3,7; 16,6]
Weiblich	20	13 (65,0 %)	9,0 [5,3; 9,3]	20	13 (65,0 %)	9,0 [5,3; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	18 (58,1 %)	7,4 [5,3; NA]	31	18 (58,1 %)	7,4 [5,3; NA]
1	8	6 (75,0 %)	9,0 [3,4; 13,8]	8	6 (75,0 %)	9,0 [3,4; 13,8]
2	3	2 (66,7 %)	9,3 [1,9; 9,3]	3	2 (66,7 %)	9,3 [1,9; 9,3]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	18 (58,1 %)	7,4 [5,3; NA]	31	18 (58,1 %)	7,4 [5,3; NA]
≥ 1	11	8 (72,7 %)	9,0 [3,4; 9,3]	11	8 (72,7 %)	9,0 [3,4; 9,3]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	8 (72,7 %)	9,3 [5,6; 16,6]	11	8 (72,7 %)	9,3 [5,6; 16,6]
nicht USA	31	18 (58,1 %)	5,6 [3,7; NA]	31	18 (58,1 %)	5,6 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	3,7 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	3,7 [NA; NA]
Europa	30	17 (56,7 %)	7,4 [3,9; NA]	30	17 (56,7 %)	7,4 [3,9; NA]
Nordamerika	11	8 (72,7 %)	9,3 [5,6; 16,6]	11	8 (72,7 %)	9,3 [5,6; 16,6]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	13 (54,2 %)	9,2 [5,6; NA]	24	13 (54,2 %)	9,2 [5,6; NA]
nicht aggressiv	18	13 (72,2 %)	5,5 [3,6; 16,6]	18	13 (72,2 %)	5,5 [3,6; 16,6]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	24 (60,0 %)	9,0 [5,5; 13,8]	40	24 (60,0 %)	9,0 [5,5; 13,8]
Andere	2	2 (100,0 %)	3,7 [3,4; 3,9]	2	2 (100,0 %)	3,7 [3,4; 3,9]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	3 (18,8 %)	NA [NA; NA]	16	3 (18,8 %)	NA [NA; NA]
≥ 65 Jahre	26	8 (30,8 %)	24,2 [5,5; NA]	26	8 (30,8 %)	24,2 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	3 (13,6 %)	NA [NA; NA]	22	3 (13,6 %)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	8 (40,0 %)	24,2 [3,7; NA]	20	8 (40,0 %)	24,2 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]
1	8	4 (50,0 %)	24,2 [1,9; 24,2]	8	4 (50,0 %)	24,2 [1,9; 24,2]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	4 (36,4 %)	24,2 [3,4; 24,2]	11	4 (36,4 %)	24,2 [3,4; 24,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]
nicht USA	31	8 (25,8 %)	24,2 [24,2; NA]	31	8 (25,8 %)	24,2 [24,2; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	8 (26,7 %)	24,2 [24,2; NA]	30	8 (26,7 %)	24,2 [24,2; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	5 (20,8 %)	24,2 [NA; NA]	24	5 (20,8 %)	24,2 [NA; NA]
nicht aggressiv	18	6 (33,3 %)	NA [3,7; NA]	18	6 (33,3 %)	NA [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	10 (25,0 %)	24,2 [24,2; NA]	40	10 (25,0 %)	24,2 [24,2; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [3,4; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [3,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	5 (31,2 %)	NA [1,9; NA]	16	5 (31,2 %)	NA [1,9; NA]
≥ 65 Jahre	26	9 (34,6 %)	NA [7,3; NA]	26	9 (34,6 %)	NA [7,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	8 (36,4 %)	NA [7,3; NA]	22	8 (36,4 %)	NA [7,3; NA]
Weiblich	20	6 (30,0 %)	NA [3,6; NA]	20	6 (30,0 %)	NA [3,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	13 (41,9 %)	NA [5,6; NA]	31	13 (41,9 %)	NA [5,6; NA]
1	8	1 (12,5 %)	NA [3,7; NA]	8	1 (12,5 %)	NA [3,7; NA]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	13 (41,9 %)	NA [5,6; NA]	31	13 (41,9 %)	NA [5,6; NA]
≥ 1	11	1 (9,1 %)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1 %)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]
nicht USA	31	9 (29,0 %)	NA [11,1; NA]	31	9 (29,0 %)	NA [11,1; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	1,9 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	1,9 [NA; NA]
Europa	30	8 (26,7 %)	NA [11,1; NA]	30	8 (26,7 %)	NA [11,1; NA]
Nordamerika	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	7 (29,2 %)	NA [7,3; NA]	24	7 (29,2 %)	NA [7,3; NA]
nicht aggressiv	18	7 (38,9 %)	NA [3,7; NA]	18	7 (38,9 %)	NA [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Insomnie, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	14 (35,0 %)	NA [7,4; NA]	40	14 (35,0 %)	NA [7,4; NA]
Andere	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5 %)	9,4 [3,7; NA]	16	10 (62,5 %)	9,4 [3,7; NA]
≥ 65 Jahre	26	13 (50,0 %)	9,3 [5,6; NA]	26	13 (50,0 %)	9,3 [5,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	11 (50,0 %)	11,1 [3,7; NA]	22	11 (50,0 %)	11,1 [3,7; NA]
Weiblich	20	12 (60,0 %)	9,3 [5,6; 13,8]	20	12 (60,0 %)	9,3 [5,6; 13,8]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	19 (61,3 %)	9,4 [3,7; 11,2]	31	19 (61,3 %)	9,4 [3,7; 11,2]
1	8	4 (50,0 %)	9,3 [7,4; NA]	8	4 (50,0 %)	9,3 [7,4; NA]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	19 (61,3 %)	9,4 [3,7; 11,2]	31	19 (61,3 %)	9,4 [3,7; 11,2]
≥ 1	11	4 (36,4 %)	9,3 [7,4; NA]	11	4 (36,4 %)	9,3 [7,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	6 (54,5 %)	9,3 [3,7; NA]	11	6 (54,5 %)	9,3 [3,7; NA]
nicht USA	31	17 (54,8 %)	9,4 [5,6; NA]	31	17 (54,8 %)	9,4 [5,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	17 (56,7 %)	9,4 [5,6; 13,8]	30	17 (56,7 %)	9,4 [5,6; 13,8]
Nordamerika	11	6 (54,5 %)	9,3 [3,7; NA]	11	6 (54,5 %)	9,3 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	13 (54,2 %)	9,4 [5,6; 13,8]	24	13 (54,2 %)	9,4 [5,6; 13,8]
nicht aggressiv	18	10 (55,6 %)	9,3 [5,5; NA]	18	10 (55,6 %)	9,3 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	22 (55,0 %)	9,3 [7,4; 13,8]	40	22 (55,0 %)	9,3 [7,4; 13,8]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [9,4; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [9,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0 %)	NA [11,1; NA]	16	4 (25,0 %)	NA [11,1; NA]
≥ 65 Jahre	26	9 (34,6 %)	NA [7,4; NA]	26	9 (34,6 %)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	6 (27,3 %)	NA [5,5; NA]	22	6 (27,3 %)	NA [5,5; NA]
Weiblich	20	7 (35,0 %)	NA [7,4; NA]	20	7 (35,0 %)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]
1	8	6 (75,0 %)	5,5 [1,8; NA]	8	6 (75,0 %)	5,5 [1,8; NA]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]	31	7 (22,6 %)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	6 (54,5 %)	9,0 [1,9; NA]	11	6 (54,5 %)	9,0 [1,9; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	7 (63,6 %)	3,7 [1,9; NA]	11	7 (63,6 %)	3,7 [1,9; NA]
nicht USA	31	6 (19,4 %)	NA [NA; NA]	31	6 (19,4 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	6 (20,0 %)	NA [NA; NA]	30	6 (20,0 %)	NA [NA; NA]
Nordamerika	11	7 (63,6 %)	3,7 [1,9; NA]	11	7 (63,6 %)	3,7 [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	8 (33,3 %)	NA [9,0; NA]	24	8 (33,3 %)	NA [9,0; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8 %)	NA [7,4; NA]	18	5 (27,8 %)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	12 (30,0 %)	NA [11,1; NA]	40	12 (30,0 %)	NA [11,1; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [1,8; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [1,8; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	8 (50,0 %)	11,1 [4,0; NA]	16	8 (50,0 %)	11,1 [4,0; NA]
≥ 65 Jahre	26	10 (38,5 %)	14,3 [11,0; NA]	26	10 (38,5 %)	14,3 [11,0; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	9 (40,9 %)	11,2 [5,5; NA]	22	9 (40,9 %)	11,2 [5,5; NA]
Weiblich	20	9 (45,0 %)	14,3 [5,5; NA]	20	9 (45,0 %)	14,3 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]
1	8	3 (37,5 %)	14,3 [5,5; NA]	8	3 (37,5 %)	14,3 [5,5; NA]
2	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]
≥ 1	11	3 (27,3 %)	14,3 [5,5; NA]	11	3 (27,3 %)	14,3 [5,5; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	4 (36,4 %)	11,1 [3,7; NA]	11	4 (36,4 %)	11,1 [3,7; NA]
nicht USA	31	14 (45,2 %)	13,8 [5,5; NA]	31	14 (45,2 %)	13,8 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	11,1 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	11,1 [NA; NA]
Europa	30	13 (43,3 %)	14,3 [5,5; NA]	30	13 (43,3 %)	14,3 [5,5; NA]
Nordamerika	11	4 (36,4 %)	11,1 [3,7; NA]	11	4 (36,4 %)	11,1 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	9 (37,5 %)	14,3 [11,0; NA]	24	9 (37,5 %)	14,3 [11,0; NA]
nicht aggressiv	18	9 (50,0 %)	11,1 [5,5; NA]	18	9 (50,0 %)	11,1 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	18 (45,0 %)	13,8 [11,0; NA]	40	18 (45,0 %)	13,8 [11,0; NA]
Andere	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptome wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkte des EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	6 (37,5%)	NA [7,4; NA]	16	6 (37,5%)	NA [7,4; NA]
≥ 65 Jahre	26	4 (15,4%)	NA [14,3; NA]	26	4 (15,4%)	NA [14,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	3 (13,6%)	NA [NA; NA]	22	3 (13,6%)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	7 (35,0%)	NA [7,4; NA]	20	7 (35,0%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6%)	NA [7,6; NA]	31	7 (22,6%)	NA [7,6; NA]
1	8	2 (25,0%)	NA [1,8; NA]	8	2 (25,0%)	NA [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6%)	NA [7,6; NA]	31	7 (22,6%)	NA [7,6; NA]
≥ 1	11	3 (27,3%)	NA [3,8; NA]	11	3 (27,3%)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	1 (9,1%)	NA [7,4; NA]	11	1 (9,1%)	NA [7,4; NA]
nicht USA	31	9 (29,0%)	NA [7,6; NA]	31	9 (29,0%)	NA [7,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0%)	5,4 [NA; NA]	1	1 (100,0%)	5,4 [NA; NA]
Europa	30	8 (26,7%)	NA [14,3; NA]	30	8 (26,7%)	NA [14,3; NA]
Nordamerika	11	1 (9,1%)	NA [7,4; NA]	11	1 (9,1%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	5 (20,8%)	NA [14,3; NA]	24	5 (20,8%)	NA [14,3; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8%)	NA [7,4; NA]	18	5 (27,8%)	NA [7,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Schmerz, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	8 (20,0%)	NA [NA; NA]	40	8 (20,0%)	NA [NA; NA]
Andere	2	2 (100,0%)	4,7 [1,8; 7,6]	2	2 (100,0%)	4,7 [1,8; 7,6]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	2 (12,5%)	19,4 [NA; NA]	16	2 (12,5%)	19,4 [NA; NA]
≥ 65 Jahre	26	9 (34,6%)	19,0 [9,3; NA]	26	9 (34,6%)	19,0 [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	7 (31,8%)	19,4 [9,3; NA]	22	7 (31,8%)	19,4 [9,3; NA]
Weiblich	20	4 (20,0%)	19,0 [14,3; NA]	20	4 (20,0%)	19,0 [14,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6%)	19,4 [19,0; NA]	31	7 (22,6%)	19,4 [19,0; NA]
1	8	3 (37,5%)	NA [1,9; NA]	8	3 (37,5%)	NA [1,9; NA]
2	3	1 (33,3%)	9,3 [NA; NA]	3	1 (33,3%)	9,3 [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6%)	19,4 [19,0; NA]	31	7 (22,6%)	19,4 [19,0; NA]
≥ 1	11	4 (36,4%)	NA [5,5; NA]	11	4 (36,4%)	NA [5,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	2 (18,2%)	NA [3,7; NA]	11	2 (18,2%)	NA [3,7; NA]
nicht USA	31	9 (29,0%)	19,0 [14,3; NA]	31	9 (29,0%)	19,0 [14,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	9 (30,0%)	19,0 [14,3; NA]	30	9 (30,0%)	19,0 [14,3; NA]
Nordamerika	11	2 (18,2%)	NA [3,7; NA]	11	2 (18,2%)	NA [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	6 (25,0%)	19,0 [14,3; NA]	24	6 (25,0%)	19,0 [14,3; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8%)	19,4 [9,3; NA]	18	5 (27,8%)	19,4 [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schlucken, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	10 (25,0%)	19,4 [19,0; NA]	40	10 (25,0%)	19,4 [19,0; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [5,5; NA]	2	1 (50,0%)	NA [5,5; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	9 (56,2%)	7,4 [3,7; NA]	16	9 (56,2%)	7,4 [3,7; NA]
≥ 65 Jahre	26	18 (69,2%)	5,6 [3,7; 11,4]	26	18 (69,2%)	5,6 [3,7; 11,4]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	14 (63,6%)	3,9 [3,7; NA]	22	14 (63,6%)	3,9 [3,7; NA]
Weiblich	20	13 (65,0%)	9,2 [5,3; 16,4]	20	13 (65,0%)	9,2 [5,3; 16,4]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	21 (67,7%)	5,5 [3,7; 9,2]	31	21 (67,7%)	5,5 [3,7; 9,2]
1	8	5 (62,5%)	5,6 [1,8; NA]	8	5 (62,5%)	5,6 [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	11,4 [NA; NA]	3	1 (33,3%)	11,4 [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	21 (67,7%)	5,5 [3,7; 9,2]	31	21 (67,7%)	5,5 [3,7; 9,2]
≥ 1	11	6 (54,5%)	11,0 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	11,0 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5%)	NA [3,6; NA]	11	5 (45,5%)	NA [3,6; NA]
nicht USA	31	22 (71,0%)	5,5 [3,7; 11,0]	31	22 (71,0%)	5,5 [3,7; 11,0]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	22 (73,3%)	5,5 [3,7; 9,2]	30	22 (73,3%)	5,5 [3,7; 9,2]
Nordamerika	11	5 (45,5%)	NA [3,6; NA]	11	5 (45,5%)	NA [3,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	15 (62,5%)	7,4 [3,7; 16,4]	24	15 (62,5%)	7,4 [3,7; 16,4]
nicht aggressiv	18	12 (66,7%)	5,5 [3,7; NA]	18	12 (66,7%)	5,5 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sonsorische Probleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	26 (65,0%)	7,4 [3,8; 11,0]	40	26 (65,0%)	7,4 [3,8; 11,0]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [1,8; NA]	2	1 (50,0%)	NA [1,8; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	7 (43,8%)	19,4 [7,4; 19,4]	16	7 (43,8%)	19,4 [7,4; 19,4]
≥ 65 Jahre	26	11 (42,3%)	24,2 [3,8; NA]	26	11 (42,3%)	24,2 [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	9 (40,9%)	19,4 [7,4; 19,4]	22	9 (40,9%)	19,4 [7,4; 19,4]
Weiblich	20	9 (45,0%)	24,2 [3,7; NA]	20	9 (45,0%)	24,2 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	13 (41,9%)	19,4 [7,4; NA]	31	13 (41,9%)	19,4 [7,4; NA]
1	8	5 (62,5%)	7,4 [3,4; 24,2]	8	5 (62,5%)	7,4 [3,4; 24,2]
2	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	13 (41,9%)	19,4 [7,4; NA]	31	13 (41,9%)	19,4 [7,4; NA]
≥ 1	11	5 (45,5%)	24,2 [3,6; 24,2]	11	5 (45,5%)	24,2 [3,6; 24,2]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	4 (36,4%)	NA [3,6; NA]	11	4 (36,4%)	NA [3,6; NA]
nicht USA	31	14 (45,2%)	19,4 [7,4; NA]	31	14 (45,2%)	19,4 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	14 (46,7%)	19,4 [7,4; NA]	30	14 (46,7%)	19,4 [7,4; NA]
Nordamerika	11	4 (36,4%)	NA [3,6; NA]	11	4 (36,4%)	NA [3,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	11 (45,8%)	24,2 [7,4; 24,2]	24	11 (45,8%)	24,2 [7,4; 24,2]
nicht aggressiv	18	7 (38,9%)	19,4 [3,7; NA]	18	7 (38,9%)	19,4 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	16 (40,0%)	19,4 [7,4; NA]	40	16 (40,0%)	19,4 [7,4; NA]
Andere	2	2 (100,0%)	5,5 [3,4; 7,6]	2	2 (100,0%)	5,5 [3,4; 7,6]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0%)	NA [11,1; NA]	16	4 (25,0%)	NA [11,1; NA]
≥ 65 Jahre	26	13 (50,0%)	9,2 [7,4; NA]	26	13 (50,0%)	9,2 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	8 (36,4%)	NA [7,4; NA]	22	8 (36,4%)	NA [7,4; NA]
Weiblich	20	9 (45,0%)	13,8 [7,4; NA]	20	9 (45,0%)	13,8 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	12 (38,7%)	NA [7,4; NA]	31	12 (38,7%)	NA [7,4; NA]
1	8	4 (50,0%)	9,3 [7,4; NA]	8	4 (50,0%)	9,3 [7,4; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [7,5; NA]	3	1 (33,3%)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	12 (38,7%)	NA [7,4; NA]	31	12 (38,7%)	NA [7,4; NA]
≥ 1	11	5 (45,5%)	9,3 [7,4; NA]	11	5 (45,5%)	9,3 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3%)	NA [9,2; NA]	11	3 (27,3%)	NA [9,2; NA]
nicht USA	31	14 (45,2%)	9,3 [7,4; NA]	31	14 (45,2%)	9,3 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	14 (46,7%)	9,3 [7,4; NA]	30	14 (46,7%)	9,3 [7,4; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3%)	NA [9,2; NA]	11	3 (27,3%)	NA [9,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	11 (45,8%)	11,1 [7,7; NA]	24	11 (45,8%)	11,1 [7,7; NA]
nicht aggressiv	18	6 (33,3%)	NA [7,4; NA]	18	6 (33,3%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit Essen in Gesellschaft, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	16 (40,0%)	13,8 [9,2; NA]	40	16 (40,0%)	13,8 [9,2; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [7,7; NA]	2	1 (50,0%)	NA [7,7; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0%)	16,8 [16,8; NA]	16	4 (25,0%)	16,8 [16,8; NA]
≥ 65 Jahre	26	10 (38,5%)	24,2 [5,5; NA]	26	10 (38,5%)	24,2 [5,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	5 (22,7%)	NA [NA; NA]	22	5 (22,7%)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	9 (45,0%)	16,8 [7,4; NA]	20	9 (45,0%)	16,8 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]
1	8	6 (75,0%)	9,3 [3,7; 24,2]	8	6 (75,0%)	9,3 [3,7; 24,2]
2	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]
≥ 1	11	7 (63,6%)	9,3 [3,7; 24,2]	11	7 (63,6%)	9,3 [3,7; 24,2]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	4 (36,4%)	16,8 [4,8; NA]	11	4 (36,4%)	16,8 [4,8; NA]
nicht USA	31	10 (32,3%)	24,2 [10,3; NA]	31	10 (32,3%)	24,2 [10,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	10 (33,3%)	24,2 [7,4; NA]	30	10 (33,3%)	24,2 [7,4; NA]
Nordamerika	11	4 (36,4%)	16,8 [4,8; NA]	11	4 (36,4%)	16,8 [4,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	7 (29,2%)	16,8 [10,3; NA]	24	7 (29,2%)	16,8 [10,3; NA]
nicht aggressiv	18	7 (38,9%)	NA [5,3; NA]	18	7 (38,9%)	NA [5,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	13 (32,5%)	24,2 [9,3; NA]	40	13 (32,5%)	24,2 [9,3; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [10,3; NA]	2	1 (50,0%)	NA [10,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	7 (43,8%)	13,8 [5,6; NA]	16	7 (43,8%)	13,8 [5,6; NA]
≥ 65 Jahre	25	9 (36,0%)	15,8 [9,3; NA]	25	9 (36,0%)	15,8 [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	8 (36,4%)	13,8 [5,6; NA]	22	8 (36,4%)	13,8 [5,6; NA]
Weiblich	19	8 (42,1%)	15,8 [5,6; NA]	19	8 (42,1%)	15,8 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	11 (35,5%)	13,8 [11,2; NA]	31	11 (35,5%)	13,8 [11,2; NA]
1	7	4 (57,1%)	15,8 [1,8; NA]	7	4 (57,1%)	15,8 [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [9,3; NA]	3	1 (33,3%)	NA [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	11 (35,5%)	13,8 [11,2; NA]	31	11 (35,5%)	13,8 [11,2; NA]
≥ 1	10	5 (50,0%)	15,8 [1,8; NA]	10	5 (50,0%)	15,8 [1,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	6 (54,5%)	15,8 [1,9; NA]	11	6 (54,5%)	15,8 [1,9; NA]
nicht USA	30	10 (33,3%)	15,1 [11,2; NA]	30	10 (33,3%)	15,1 [11,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0%)	16,5 [NA; NA]	1	1 (100,0%)	16,5 [NA; NA]
Europa	29	9 (31,0%)	13,8 [11,2; NA]	29	9 (31,0%)	13,8 [11,2; NA]
Nordamerika	11	6 (54,5%)	15,8 [1,9; NA]	11	6 (54,5%)	15,8 [1,9; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	23	7 (30,4%)	NA [9,3; NA]	23	7 (30,4%)	NA [9,3; NA]
nicht aggressiv	18	9 (50,0%)	13,8 [5,6; NA]	18	9 (50,0%)	13,8 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	16 (40,0%)	15,8 [11,2; NA]	40	16 (40,0%)	15,8 [11,2; NA]
Andere	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	3 (18,8%)	NA [9,3; NA]	16	3 (18,8%)	NA [9,3; NA]
≥ 65 Jahre	26	5 (19,2%)	NA [16,8; NA]	26	5 (19,2%)	NA [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	4 (18,2%)	NA [NA; NA]	22	4 (18,2%)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	4 (20,0%)	NA [16,8; NA]	20	4 (20,0%)	NA [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]
1	8	1 (12,5%)	NA [3,7; NA]	8	1 (12,5%)	NA [3,7; NA]
2	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]
≥ 1	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]
nicht USA	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]	31	7 (22,6%)	NA [16,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0%)	9,3 [NA; NA]	1	1 (100,0%)	9,3 [NA; NA]
Europa	30	6 (20,0%)	NA [16,8; NA]	30	6 (20,0%)	NA [16,8; NA]
Nordamerika	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	3 (12,5%)	NA [16,8; NA]	24	3 (12,5%)	NA [16,8; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8%)	NA [9,3; NA]	18	5 (27,8%)	NA [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Zähne, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	8 (20,0%)	NA [16,8; NA]	40	8 (20,0%)	NA [16,8; NA]
Andere	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	3 (18,8%)	NA [NA; NA]	16	3 (18,8%)	NA [NA; NA]
≥ 65 Jahre	26	3 (11,5%)	NA [NA; NA]	26	3 (11,5%)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	4 (18,2%)	NA [NA; NA]	22	4 (18,2%)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	2 (10,0%)	NA [NA; NA]	20	2 (10,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]
1	8	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	8	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [7,5; NA]	3	1 (33,3%)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	1 (9,1%)	NA [7,5; NA]	11	1 (9,1%)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]
nicht USA	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	5 (16,7%)	NA [NA; NA]	30	5 (16,7%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]	11	1 (9,1%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	2 (8,3%)	NA [NA; NA]	24	2 (8,3%)	NA [NA; NA]
nicht aggressiv	18	4 (22,2%)	NA [7,5; NA]	18	4 (22,2%)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Öffnen des Mundes, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	6 (15,0%)	NA [NA; NA]	40	6 (15,0%)	NA [NA; NA]
Andere	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	8 (50,0%)	11,2 [5,6; NA]	16	8 (50,0%)	11,2 [5,6; NA]
≥ 65 Jahre	26	10 (38,5%)	NA [5,3; NA]	26	10 (38,5%)	NA [5,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	8 (36,4%)	11,2 [4,0; NA]	22	8 (36,4%)	11,2 [4,0; NA]
Weiblich	20	10 (50,0%)	11,1 [5,3; NA]	20	10 (50,0%)	11,1 [5,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	13 (41,9%)	11,2 [7,4; NA]	31	13 (41,9%)	11,2 [7,4; NA]
1	8	4 (50,0%)	NA [1,8; NA]	8	4 (50,0%)	NA [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	13 (41,9%)	11,2 [7,4; NA]	31	13 (41,9%)	11,2 [7,4; NA]
≥ 1	11	5 (45,5%)	NA [1,8; NA]	11	5 (45,5%)	NA [1,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3%)	NA [3,7; NA]	11	3 (27,3%)	NA [3,7; NA]
nicht USA	31	15 (48,4%)	11,1 [7,4; NA]	31	15 (48,4%)	11,1 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	15 (50,0%)	11,1 [5,3; NA]	30	15 (50,0%)	11,1 [5,3; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3%)	NA [3,7; NA]	11	3 (27,3%)	NA [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	8 (33,3%)	NA [7,4; NA]	24	8 (33,3%)	NA [7,4; NA]
nicht aggressiv	18	10 (55,6%)	10,2 [2,0; NA]	18	10 (55,6%)	10,2 [2,0; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Trockener Mund, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	16 (40,0%)	NA [7,4; NA]	40	16 (40,0%)	NA [7,4; NA]
Andere	2	2 (100,0%)	5,6 [1,8; 9,4]	2	2 (100,0%)	5,6 [1,8; 9,4]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	6 (37,5%)	16,6 [11,2; NA]	16	6 (37,5%)	16,6 [11,2; NA]
≥ 65 Jahre	26	10 (38,5%)	13,7 [7,4; NA]	26	10 (38,5%)	13,7 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	10 (45,5%)	11,2 [7,4; NA]	22	10 (45,5%)	11,2 [7,4; NA]
Weiblich	20	6 (30,0%)	NA [11,1; NA]	20	6 (30,0%)	NA [11,1; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	12 (38,7%)	16,6 [11,1; NA]	31	12 (38,7%)	16,6 [11,1; NA]
1	8	3 (37,5%)	NA [1,8; NA]	8	3 (37,5%)	NA [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [5,6; NA]	3	1 (33,3%)	NA [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	12 (38,7%)	16,6 [11,1; NA]	31	12 (38,7%)	16,6 [11,1; NA]
≥ 1	11	4 (36,4%)	11,0 [5,6; NA]	11	4 (36,4%)	11,0 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	2 (18,2%)	NA [7,4; NA]	11	2 (18,2%)	NA [7,4; NA]
nicht USA	31	14 (45,2%)	11,3 [9,3; NA]	31	14 (45,2%)	11,3 [9,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	14 (46,7%)	11,3 [7,4; NA]	30	14 (46,7%)	11,3 [7,4; NA]
Nordamerika	11	2 (18,2%)	NA [7,4; NA]	11	2 (18,2%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	10 (41,7%)	11,3 [9,3; NA]	24	10 (41,7%)	11,3 [9,3; NA]
nicht aggressiv	18	6 (33,3%)	16,6 [7,4; NA]	18	6 (33,3%)	16,6 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	14 (35,0%)	16,6 [11,0; NA]	40	14 (35,0%)	16,6 [11,0; NA]
Andere	2	2 (100,0%)	6,6 [1,8; 11,3]	2	2 (100,0%)	6,6 [1,8; 11,3]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	8 (50,0%)	10,2 [4,4; NA]	16	8 (50,0%)	10,2 [4,4; NA]
≥ 65 Jahre	26	12 (46,2%)	14,3 [5,6; NA]	26	12 (46,2%)	14,3 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	11 (50,0%)	7,4 [5,3; NA]	22	11 (50,0%)	7,4 [5,3; NA]
Weiblich	20	9 (45,0%)	14,7 [3,9; NA]	20	9 (45,0%)	14,7 [3,9; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	16 (51,6%)	13,8 [5,5; NA]	31	16 (51,6%)	13,8 [5,5; NA]
1	8	3 (37,5%)	NA [1,8; NA]	8	3 (37,5%)	NA [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [5,6; NA]	3	1 (33,3%)	NA [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	16 (51,6%)	13,8 [5,5; NA]	31	16 (51,6%)	13,8 [5,5; NA]
≥ 1	11	4 (36,4%)	14,3 [1,9; NA]	11	4 (36,4%)	14,3 [1,9; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5%)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5%)	NA [1,9; NA]
nicht USA	31	15 (48,4%)	14,3 [5,6; NA]	31	15 (48,4%)	14,3 [5,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	15 (50,0%)	13,8 [5,6; NA]	30	15 (50,0%)	13,8 [5,6; NA]
Nordamerika	11	5 (45,5%)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5%)	NA [1,9; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	10 (41,7%)	14,3 [5,3; NA]	24	10 (41,7%)	14,3 [5,3; NA]
nicht aggressiv	18	10 (55,6%)	10,2 [4,4; NA]	18	10 (55,6%)	10,2 [4,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Husten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	18 (45,0%)	14,3 [7,4; NA]	40	18 (45,0%)	14,3 [7,4; NA]
Andere	2	2 (100,0%)	2,9 [1,8; 3,9]	2	2 (100,0%)	2,9 [1,8; 3,9]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5%)	7,4 [3,7; NA]	16	10 (62,5%)	7,4 [3,7; NA]
≥ 65 Jahre	26	12 (46,2%)	9,0 [5,5; NA]	26	12 (46,2%)	9,0 [5,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	12 (54,5%)	7,4 [3,8; NA]	22	12 (54,5%)	7,4 [3,8; NA]
Weiblich	20	10 (50,0%)	7,6 [5,3; NA]	20	10 (50,0%)	7,6 [5,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	16 (51,6%)	7,6 [5,4; NA]	31	16 (51,6%)	7,6 [5,4; NA]
1	8	4 (50,0%)	5,6 [3,6; NA]	8	4 (50,0%)	5,6 [3,6; NA]
2	3	2 (66,7%)	9,0 [3,8; NA]	3	2 (66,7%)	9,0 [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	16 (51,6%)	7,6 [5,4; NA]	31	16 (51,6%)	7,6 [5,4; NA]
≥ 1	11	6 (54,5%)	9,0 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	9,0 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	4 (36,4%)	13,8 [3,6; NA]	11	4 (36,4%)	13,8 [3,6; NA]
nicht USA	31	18 (58,1%)	7,4 [5,4; NA]	31	18 (58,1%)	7,4 [5,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0%)	5,4 [NA; NA]	1	1 (100,0%)	5,4 [NA; NA]
Europa	30	17 (56,7%)	7,4 [5,3; NA]	30	17 (56,7%)	7,4 [5,3; NA]
Nordamerika	11	4 (36,4%)	13,8 [3,6; NA]	11	4 (36,4%)	13,8 [3,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	11 (45,8%)	9,0 [5,5; NA]	24	11 (45,8%)	9,0 [5,5; NA]
nicht aggressiv	18	11 (61,1%)	7,4 [3,8; NA]	18	11 (61,1%)	7,4 [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Übelkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	21 (52,5%)	7,4 [5,4; NA]	40	21 (52,5%)	7,4 [5,4; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [7,6; NA]	2	1 (50,0%)	NA [7,6; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	5 (31,2%)	NA [5,6; NA]	16	5 (31,2%)	NA [5,6; NA]
≥ 65 Jahre	26	3 (11,5%)	NA [14,3; NA]	26	3 (11,5%)	NA [14,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	4 (18,2%)	NA [7,4; NA]	22	4 (18,2%)	NA [7,4; NA]
Weiblich	20	4 (20,0%)	NA [14,3; NA]	20	4 (20,0%)	NA [14,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]
1	8	3 (37,5%)	14,3 [3,7; NA]	8	3 (37,5%)	14,3 [3,7; NA]
2	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]	31	5 (16,1%)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	3 (27,3%)	NA [7,4; NA]	11	3 (27,3%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
nicht USA	31	8 (25,8%)	NA [14,3; NA]	31	8 (25,8%)	NA [14,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	8 (26,7%)	NA [14,3; NA]	30	8 (26,7%)	NA [14,3; NA]
Nordamerika	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	3 (12,5%)	NA [14,3; NA]	24	3 (12,5%)	NA [14,3; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8%)	NA [7,4; NA]	18	5 (27,8%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	7 (17,5%)	NA [NA; NA]	40	7 (17,5%)	NA [NA; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [2,1; NA]	2	1 (50,0%)	NA [2,1; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	5 (31,2%)	16,8 [11,1; NA]	16	5 (31,2%)	16,8 [11,1; NA]
≥ 65 Jahre	26	14 (53,8%)	13,1 [4,3; NA]	26	14 (53,8%)	13,1 [4,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	10 (45,5%)	13,1 [3,8; NA]	22	10 (45,5%)	13,1 [3,8; NA]
Weiblich	20	9 (45,0%)	13,7 [7,5; NA]	20	9 (45,0%)	13,7 [7,5; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	13 (41,9%)	13,7 [11,1; NA]	31	13 (41,9%)	13,7 [11,1; NA]
1	8	5 (62,5%)	11,0 [1,8; NA]	8	5 (62,5%)	11,0 [1,8; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]	3	1 (33,3%)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	13 (41,9%)	13,7 [11,1; NA]	31	13 (41,9%)	13,7 [11,1; NA]
≥ 1	11	6 (54,5%)	11,0 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	11,0 [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	7 (63,6%)	11,1 [4,3; NA]	11	7 (63,6%)	11,1 [4,3; NA]
nicht USA	31	12 (38,7%)	16,8 [7,5; NA]	31	12 (38,7%)	16,8 [7,5; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	12 (40,0%)	14,3 [7,5; NA]	30	12 (40,0%)	14,3 [7,5; NA]
Nordamerika	11	7 (63,6%)	11,1 [4,3; NA]	11	7 (63,6%)	11,1 [4,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	12 (50,0%)	11,7 [7,5; 14,3]	24	12 (50,0%)	11,7 [7,5; 14,3]
nicht aggressiv	18	7 (38,9%)	NA [3,7; NA]	18	7 (38,9%)	NA [3,7; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmittel, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	18 (45,0%)	13,7 [11,0; NA]	40	18 (45,0%)	13,7 [11,0; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [1,8; NA]	2	1 (50,0%)	NA [1,8; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	16	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
≥ 65 Jahre	26	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	26	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	22	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Weiblich	20	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	20	0 (0,0%)	NA [NA; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
1	8	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	8	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
2	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
≥ 1	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
nicht USA	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	31	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	30	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	11	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	24	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
nicht aggressiv	18	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	18	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Magensonde, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	40	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Andere	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	6 (37,5%)	19,4 [11,7; 19,4]	16	6 (37,5%)	19,4 [11,7; 19,4]
≥ 65 Jahre	26	13 (50,0%)	9,2 [7,2; 14,7]	26	13 (50,0%)	9,2 [7,2; 14,7]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	11 (50,0%)	11,0 [7,5; 19,4]	22	11 (50,0%)	11,0 [7,5; 19,4]
Weiblich	20	8 (40,0%)	14,7 [7,4; NA]	20	8 (40,0%)	14,7 [7,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	13 (41,9%)	14,7 [9,2; 19,4]	31	13 (41,9%)	14,7 [9,2; 19,4]
1	8	4 (50,0%)	11,0 [3,7; NA]	8	4 (50,0%)	11,0 [3,7; NA]
2	3	2 (66,7%)	7,5 [7,2; NA]	3	2 (66,7%)	7,5 [7,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	13 (41,9%)	14,7 [9,2; 19,4]	31	13 (41,9%)	14,7 [9,2; 19,4]
≥ 1	11	6 (54,5%)	9,3 [7,2; NA]	11	6 (54,5%)	9,3 [7,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5%)	11,7 [9,2; NA]	11	5 (45,5%)	11,7 [9,2; NA]
nicht USA	31	14 (45,2%)	14,7 [7,2; NA]	31	14 (45,2%)	14,7 [7,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	14 (46,7%)	14,7 [7,2; NA]	30	14 (46,7%)	14,7 [7,2; NA]
Nordamerika	11	5 (45,5%)	11,7 [9,2; NA]	11	5 (45,5%)	11,7 [9,2; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	8 (33,3%)	11,7 [7,2; NA]	24	8 (33,3%)	11,7 [7,2; NA]
nicht aggressiv	18	11 (61,1%)	13,8 [7,4; 19,4]	18	11 (61,1%)	13,8 [7,4; 19,4]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsverlust, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	19 (47,5%)	11,7 [9,0; NA]	40	19 (47,5%)	11,7 [9,0; NA]
Andere	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0%)	NA [11,1; NA]	16	4 (25,0%)	NA [11,1; NA]
≥ 65 Jahre	26	6 (23,1%)	NA [11,3; NA]	26	6 (23,1%)	NA [11,3; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	3 (13,6%)	NA [11,1; NA]	22	3 (13,6%)	NA [11,1; NA]
Weiblich	20	7 (35,0%)	NA [7,4; NA]	20	7 (35,0%)	NA [7,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	7 (22,6%)	NA [13,9; NA]	31	7 (22,6%)	NA [13,9; NA]
1	8	2 (25,0%)	NA [2,0; NA]	8	2 (25,0%)	NA [2,0; NA]
2	3	1 (33,3%)	NA [7,4; NA]	3	1 (33,3%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	7 (22,6%)	NA [13,9; NA]	31	7 (22,6%)	NA [13,9; NA]
≥ 1	11	3 (27,3%)	NA [7,4; NA]	11	3 (27,3%)	NA [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	4 (36,4%)	13,9 [7,4; NA]	11	4 (36,4%)	13,9 [7,4; NA]
nicht USA	31	6 (19,4%)	NA [NA; NA]	31	6 (19,4%)	NA [NA; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	6 (20,0%)	NA [NA; NA]	30	6 (20,0%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	11	4 (36,4%)	13,9 [7,4; NA]	11	4 (36,4%)	13,9 [7,4; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	6 (25,0%)	NA [13,9; NA]	24	6 (25,0%)	NA [13,9; NA]
nicht aggressiv	18	4 (22,2%)	NA [11,1; NA]	18	4 (22,2%)	NA [11,1; NA]
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	9 (22,5%)	NA [13,9; NA]	40	9 (22,5%)	NA [13,9; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [2,1; NA]	2	1 (50,0%)	NA [2,1; NA]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Modul für Kopf-Hals Tumore; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt EORTC QLQ-H&N35 wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Lebensqualität

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Lebensqualitäts-Endpunkte des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	11 (68,8 %)	7,4 [3,6; NA]	16	11 (68,8 %)	7,4 [3,6; NA]
≥ 65 Jahre	26	15 (57,7 %)	9,0 [5,3; NA]	26	15 (57,7 %)	9,0 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	14 (63,6 %)	7,4 [3,6; NA]	22	14 (63,6 %)	7,4 [3,6; NA]
Weiblich	20	12 (60,0 %)	9,3 [5,3; NA]	20	12 (60,0 %)	9,3 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 11,1]	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 11,1]
1	8	4 (50,0 %)	9,3 [1,8; NA]	8	4 (50,0 %)	9,3 [1,8; NA]
2	3	1 (33,3 %)	NA [9,0; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [9,0; NA]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 11,1]	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 11,1]
≥ 1	11	5 (45,5 %)	9,3 [3,7; NA]	11	5 (45,5 %)	9,3 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5 %)	11,1 [3,6; NA]	11	5 (45,5 %)	11,1 [3,6; NA]
nicht USA	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 9,0]	31	21 (67,7 %)	7,4 [3,7; 9,0]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	7,4 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	7,4 [NA; NA]
Europa	30	20 (66,7 %)	7,4 [3,7; 9,0]	30	20 (66,7 %)	7,4 [3,7; 9,0]
Nordamerika	11	5 (45,5 %)	11,1 [3,6; NA]	11	5 (45,5 %)	11,1 [3,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	12 (50,0 %)	11,1 [5,7; NA]	24	12 (50,0 %)	11,1 [5,7; NA]
nicht aggressiv	18	14 (77,8 %)	4,5 [1,9; 9,2]	18	14 (77,8 %)	4,5 [1,9; 9,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	25 (62,5 %)	9,0 [5,3; 11,1]	40	25 (62,5 %)	9,0 [5,3; 11,1]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [5,7; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [5,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0 %)	NA [16,6; NA]	16	4 (25,0 %)	NA [16,6; NA]
≥ 65 Jahre	26	15 (57,7 %)	5,5 [3,7; NA]	26	15 (57,7 %)	5,5 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	7 (31,8 %)	NA [3,8; NA]	22	7 (31,8 %)	NA [3,8; NA]
Weiblich	20	12 (60,0 %)	5,5 [3,6; NA]	20	12 (60,0 %)	5,5 [3,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	11 (35,5 %)	NA [5,6; NA]	31	11 (35,5 %)	NA [5,6; NA]
1	8	5 (62,5 %)	4,6 [1,8; NA]	8	5 (62,5 %)	4,6 [1,8; NA]
2	3	3 (100,0 %)	5,5 [3,8; 9,0]	3	3 (100,0 %)	5,5 [3,8; 9,0]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	11 (35,5 %)	NA [5,6; NA]	31	11 (35,5 %)	NA [5,6; NA]
≥ 1	11	8 (72,7 %)	5,5 [1,9; 9,0]	11	8 (72,7 %)	5,5 [1,9; 9,0]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3 %)	NA [5,5; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [5,5; NA]
nicht USA	31	16 (51,6 %)	5,6 [3,7; NA]	31	16 (51,6 %)	5,6 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	16 (53,3 %)	5,6 [3,7; NA]	30	16 (53,3 %)	5,6 [3,7; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3 %)	NA [5,5; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	10 (41,7 %)	16,6 [5,5; NA]	24	10 (41,7 %)	16,6 [5,5; NA]
nicht aggressiv	18	9 (50,0 %)	5,3 [3,7; NA]	18	9 (50,0 %)	5,3 [3,7; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	18 (45,0 %)	16,6 [5,3; NA]	40	18 (45,0 %)	16,6 [5,3; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [5,5; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5 %)	7,4 [3,7; NA]	16	10 (62,5 %)	7,4 [3,7; NA]
≥ 65 Jahre	26	17 (65,4 %)	7,4 [5,3; 9,2]	26	17 (65,4 %)	7,4 [5,3; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	14 (63,6 %)	5,6 [3,7; 9,2]	22	14 (63,6 %)	5,6 [3,7; 9,2]
Weiblich	20	13 (65,0 %)	7,4 [5,3; 11,1]	20	13 (65,0 %)	7,4 [5,3; 11,1]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	19 (61,3 %)	7,4 [5,5; 11,1]	31	19 (61,3 %)	7,4 [5,5; 11,1]
1	8	6 (75,0 %)	5,6 [1,8; NA]	8	6 (75,0 %)	5,6 [1,8; NA]
2	3	2 (66,7 %)	9,0 [1,9; NA]	3	2 (66,7 %)	9,0 [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	19 (61,3 %)	7,4 [5,5; 11,1]	31	19 (61,3 %)	7,4 [5,5; 11,1]
≥ 1	11	8 (72,7 %)	7,4 [1,8; NA]	11	8 (72,7 %)	7,4 [1,8; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	10 (90,9 %)	7,4 [1,9; 9,2]	11	10 (90,9 %)	7,4 [1,9; 9,2]
nicht USA	31	17 (54,8 %)	7,4 [5,5; NA]	31	17 (54,8 %)	7,4 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	7,4 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	7,4 [NA; NA]
Europa	30	16 (53,3 %)	7,4 [5,5; NA]	30	16 (53,3 %)	7,4 [5,5; NA]
Nordamerika	11	10 (90,9 %)	7,4 [1,9; 9,2]	11	10 (90,9 %)	7,4 [1,9; 9,2]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	14 (58,3 %)	9,2 [5,6; 11,1]	24	14 (58,3 %)	9,2 [5,6; 11,1]
nicht aggressiv	18	13 (72,2 %)	5,6 [3,6; 7,4]	18	13 (72,2 %)	5,6 [3,6; 7,4]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	26 (65,0 %)	7,4 [5,5; 9,2]	40	26 (65,0 %)	7,4 [5,5; 9,2]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [1,8; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [1,8; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	6 (37,5 %)	NA [7,4; NA]	16	6 (37,5 %)	NA [7,4; NA]
≥ 65 Jahre	26	15 (57,7 %)	7,5 [5,3; NA]	26	15 (57,7 %)	7,5 [5,3; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	11 (50,0 %)	11,2 [5,3; NA]	22	11 (50,0 %)	11,2 [5,3; NA]
Weiblich	20	10 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]	20	10 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]
1	8	5 (62,5 %)	7,7 [3,6; NA]	8	5 (62,5 %)	7,7 [3,6; NA]
2	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,2 [5,5; NA]
≥ 1	11	6 (54,5 %)	9,0 [3,7; NA]	11	6 (54,5 %)	9,0 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]
nicht USA	31	16 (51,6 %)	7,7 [5,5; NA]	31	16 (51,6 %)	7,7 [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]
Europa	30	15 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]	30	15 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]
Nordamerika	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]	11	5 (45,5 %)	NA [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	10 (41,7 %)	NA [7,3; NA]	24	10 (41,7 %)	NA [7,3; NA]
nicht aggressiv	18	11 (61,1 %)	7,4 [5,4; NA]	18	11 (61,1 %)	7,4 [5,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	20 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]	40	20 (50,0 %)	9,0 [5,5; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [7,7; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [7,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	10 (62,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]	16	10 (62,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]
≥ 65 Jahre	26	17 (65,4 %)	5,5 [3,6; 17,1]	26	17 (65,4 %)	5,5 [3,6; 17,1]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	15 (68,2 %)	5,6 [3,7; 9,2]	22	15 (68,2 %)	5,6 [3,7; 9,2]
Weiblich	20	12 (60,0 %)	7,4 [2,0; 16,8]	20	12 (60,0 %)	7,4 [2,0; 16,8]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	20 (64,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]	31	20 (64,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]
1	8	6 (75,0 %)	3,7 [2,0; NA]	8	6 (75,0 %)	3,7 [2,0; NA]
2	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	20 (64,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]	31	20 (64,5 %)	7,4 [4,0; 16,8]
≥ 1	11	7 (63,6 %)	5,5 [3,6; NA]	11	7 (63,6 %)	5,5 [3,6; NA]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; 16,8]	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; 16,8]
nicht USA	31	20 (64,5 %)	5,6 [3,7; 16,4]	31	20 (64,5 %)	5,6 [3,7; 16,4]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	5,4 [NA; NA]
Europa	30	19 (63,3 %)	7,4 [3,7; 17,1]	30	19 (63,3 %)	7,4 [3,7; 17,1]
Nordamerika	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; 16,8]	11	7 (63,6 %)	9,2 [1,9; 16,8]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	14 (58,3 %)	5,6 [3,6; 16,8]	24	14 (58,3 %)	5,6 [3,6; 16,8]
nicht aggressiv	18	13 (72,2 %)	7,4 [3,7; 17,1]	18	13 (72,2 %)	7,4 [3,7; 17,1]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	26 (65,0 %)	7,4 [3,7; 16,4]	40	26 (65,0 %)	7,4 [3,7; 16,4]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [5,5; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [5,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	7 (43,8 %)	16,8 [3,7; NA]	16	7 (43,8 %)	16,8 [3,7; NA]
≥ 65 Jahre	26	15 (57,7 %)	7,4 [3,7; NA]	26	15 (57,7 %)	7,4 [3,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	8 (36,4 %)	NA [3,8; NA]	22	8 (36,4 %)	NA [3,8; NA]
Weiblich	20	14 (70,0 %)	7,4 [1,9; 11,1]	20	14 (70,0 %)	7,4 [1,9; 11,1]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	15 (48,4 %)	11,1 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,1 [5,5; NA]
1	8	6 (75,0 %)	5,5 [1,9; NA]	8	6 (75,0 %)	5,5 [1,9; NA]
2	3	1 (33,3 %)	NA [3,8; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [3,8; NA]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	15 (48,4 %)	11,1 [5,5; NA]	31	15 (48,4 %)	11,1 [5,5; NA]
≥ 1	11	7 (63,6 %)	7,4 [2,0; NA]	11	7 (63,6 %)	7,4 [2,0; NA]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	6 (54,5 %)	16,8 [1,9; 16,8]	11	6 (54,5 %)	16,8 [1,9; 16,8]
nicht USA	31	16 (51,6 %)	11,1 [3,8; NA]	31	16 (51,6 %)	11,1 [3,8; NA]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0 %)	11,1 [NA; NA]	1	1 (100,0 %)	11,1 [NA; NA]
Europa	30	15 (50,0 %)	7,7 [3,8; NA]	30	15 (50,0 %)	7,7 [3,8; NA]
Nordamerika	11	6 (54,5 %)	16,8 [1,9; 16,8]	11	6 (54,5 %)	16,8 [1,9; 16,8]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	12 (50,0 %)	11,1 [5,5; 16,8]	24	12 (50,0 %)	11,1 [5,5; 16,8]
nicht aggressiv	18	10 (55,6 %)	7,4 [3,6; NA]	18	10 (55,6 %)	7,4 [3,6; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	21 (52,5 %)	11,1 [5,3; NA]	40	21 (52,5 %)	11,1 [5,3; NA]
Andere	2	1 (50,0 %)	NA [7,7; NA]	2	1 (50,0 %)	NA [7,7; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Alter						
< 65 Jahre	16	4 (25,0 %)	NA [7,4; NA]	16	4 (25,0 %)	NA [7,4; NA]
≥ 65 Jahre	26	6 (23,1 %)	NA [16,4; NA]	26	6 (23,1 %)	NA [16,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geschlecht						
Männlich	22	7 (31,8 %)	NA [5,5; NA]	22	7 (31,8 %)	NA [5,5; NA]
Weiblich	20	3 (15,0 %)	NA [16,4; NA]	20	3 (15,0 %)	NA [16,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	8 (25,8 %)	NA [16,4; NA]	31	8 (25,8 %)	NA [16,4; NA]
1	8	1 (12,5 %)	NA [1,9; NA]	8	1 (12,5 %)	NA [1,9; NA]
2	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]	3	1 (33,3 %)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	8 (25,8 %)	NA [16,4; NA]	31	8 (25,8 %)	NA [16,4; NA]
≥ 1	11	2 (18,2 %)	NA [7,5; NA]	11	2 (18,2 %)	NA [7,5; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 1						
USA	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]
nicht USA	31	7 (22,6 %)	NA [16,4; NA]	31	7 (22,6 %)	NA [16,4; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Geografische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Europa	30	7 (23,3 %)	NA [16,4; NA]	30	7 (23,3 %)	NA [16,4; NA]
Nordamerika	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]	11	3 (27,3 %)	NA [1,9; NA]
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Histologie						
aggressiv	24	5 (20,8 %)	NA [16,4; NA]	24	5 (20,8 %)	NA [16,4; NA]
nicht aggressiv	18	5 (27,8 %)	NA [7,5; NA]	18	5 (27,8 %)	NA [7,5; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Symptomverschlechterung; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	10 (25,0 %)	NA [16,4; NA]	40	10 (25,0 %)	NA [16,4; NA]
Andere	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2	0 (0,0 %)	NA [NA; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Modul für Kopf-Hals Tumore; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht schätzbar						

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Lebensqualität wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt SF-36

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Lebensqualitäts-Endpunkte des SF-36, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für die pEAS-Population - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Alter						
<65 Jahre	16	9 (56,2%)	7,4 [3,7; NA]	16	9 (56,2%)	7,4 [3,7; NA]
>=65 Jahre	26	15 (57,7%)	7,4 [5,3; 16,4]	26	15 (57,7%)	7,4 [5,3; 16,4]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geschlecht						
Männlich	22	13 (59,1%)	7,3 [3,7; NA]	22	13 (59,1%)	7,3 [3,7; NA]
Weiblich	20	11 (55,0%)	10,3 [7,3; NA]	20	11 (55,0%)	10,3 [7,3; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]
1	8	5 (62,5%)	7,4 [3,7; NA]	8	5 (62,5%)	7,4 [3,7; NA]
2	3	2 (66,7%)	7,4 [3,8; 7,4]	3	2 (66,7%)	7,4 [3,8; 7,4]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]
>=1	11	7 (63,6%)	7,4 [3,7; 10,3]	11	7 (63,6%)	7,4 [3,7; 10,3]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geographische Region, Gruppierung 1						
USA	11	6 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]
nicht USA	31	18 (58,1%)	7,4 [3,8; 16,4]	31	18 (58,1%)	7,4 [3,8; 16,4]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geographische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	1 (100,0%)	7,4 [NA; NA]	1	1 (100,0%)	7,4 [NA; NA]
Europa	30	17 (56,7%)	7,4 [3,8; NA]	30	17 (56,7%)	7,4 [3,8; NA]
Nordamerika	11	6 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Histologie						
aggressiv	24	12 (50,0%)	10,3 [7,3; NA]	24	12 (50,0%)	10,3 [7,3; NA]
nicht aggressiv	18	12 (66,7%)	3,7 [3,7; NA]	18	12 (66,7%)	3,7 [3,7; NA]
SF-36 Physischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	23 (57,5%)	7,4 [5,3; 16,4]	40	23 (57,5%)	7,4 [5,3; 16,4]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [10,3; NA]	2	1 (50,0%)	NA [10,3; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Alter						
<65 Jahre	16	7 (43,8%)	NA [4,4; NA]	16	7 (43,8%)	NA [4,4; NA]
>=65 Jahre	26	16 (61,5%)	9,8 [5,3; 24,2]	26	16 (61,5%)	9,8 [5,3; 24,2]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geschlecht						
Männlich	22	12 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]	22	12 (54,5%)	7,4 [3,7; NA]
Weiblich	20	11 (55,0%)	15,8 [7,4; NA]	20	11 (55,0%)	15,8 [7,4; NA]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)						
Sonidegib 200 mg, laBCC						
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)			**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**		
Kategorie	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**	**N=42**	**n (%)**	**Median [95 %-KI]**
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1						
0	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]
1	8	6 (75,0%)	11,0 [3,6; 24,2]	8	6 (75,0%)	11,0 [3,6; 24,2]
2	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	3	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2						
0	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]	31	17 (54,8%)	7,4 [5,3; NA]
>=1	11	6 (54,5%)	15,8 [3,7; NA]	11	6 (54,5%)	15,8 [3,7; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geographische Region, Gruppierung 1						
USA	11	7 (63,6%)	11,1 [3,7; NA]	11	7 (63,6%)	11,1 [3,7; NA]
nicht USA	31	16 (51,6%)	11,0 [6,0; NA]	31	16 (51,6%)	11,0 [6,0; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Geographische Region, Gruppierung 2						
Australien	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	1	0 (0,0%)	NA [NA; NA]
Europa	30	16 (53,3%)	11,0 [5,3; NA]	30	16 (53,3%)	11,0 [5,3; NA]
Nordamerika	11	7 (63,6%)	11,1 [3,7; NA]	11	7 (63,6%)	11,1 [3,7; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Histologie						
aggressiv	24	13 (54,2%)	9,8 [3,8; NA]	24	13 (54,2%)	9,8 [3,8; NA]
nicht aggressiv	18	10 (55,6%)	11,1 [6,0; NA]	18	10 (55,6%)	11,1 [6,0; NA]
SF-36 Psychischer Summenscore, Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 5 Punkte; Ethnische Herkunft						
Kaukasier	40	22 (55,0%)	11,0 [6,0; NA]	40	22 (55,0%)	11,0 [6,0; NA]
Andere	2	1 (50,0%)	NA [9,8; NA]	2	1 (50,0%)	NA [9,8; NA]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Ereignisse; NA: nicht berechenbar; SF-36: Short-Form-36 Health Survey						

Historischer Vergleich

Für den Endpunkt SF-36 wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt sicherheitsrelevante Endpunkte

4.3.2.3.3.5.10.1 Subgruppenanalyse UE nach Therapiebeginn

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE nach Therapiebeginn aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE nach Therapiebeginn	**64 (97,0 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE nach Therapiebeginn; Alter				
< 65 Jahre	26/28	92,9 [76,5; 99,1]	26/28	92,9 [76,5; 99,1]
≥ 65 Jahre	38/38	100,0 [90,8; 100,0]	38/38	100,0 [90,8; 100,0]
UE nach Therapiebeginn; Geschlecht				
Männlich	36/38	94,7 [82,2; 99,4]	36/38	94,7 [82,2; 99,4]
Weiblich	28/28	100,0 [87,7; 100,0]	28/28	100,0 [87,7; 100,0]
UE nach Therapiebeginn; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	42/44	95,5 [84,5; 99,4]	42/44	95,5 [84,5; 99,4]
1	16/16	100,0 [79,4; 100,0]	16/16	100,0 [79,4; 100,0]
2	4/4	100,0 [39,8; 100,0]	4/4	100,0 [39,8; 100,0]
UE nach Therapiebeginn; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	42/44	95,5 [84,5; 99,4]	42/44	95,5 [84,5; 99,4]
≥ 1	20/20	100,0 [83,2; 100,0]	20/20	100,0 [83,2; 100,0]
UE nach Therapiebeginn; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	22/22	100,0 [84,6; 100,0]	22/22	100,0 [84,6; 100,0]
nicht USA	42/44	95,5 [84,5; 99,4]	42/44	95,5 [84,5; 99,4]
UE nach Therapiebeginn; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	2/2	100,0 [15,8; 100,0]
Europa	40/42	95,2 [83,8; 99,4]	40/42	95,2 [83,8; 99,4]
Nordamerika	22/22	100,0 [84,6; 100,0]	22/22	100,0 [84,6; 100,0]
UE nach Therapiebeginn; Histologie				
aggressiv	37/37	100,0 [90,5; 100,0]	37/37	100,0 [90,5; 100,0]
nicht aggressiv	27/29	93,1 [77,2; 99,2]	27/29	93,1 [77,2; 99,2]
UE nach Therapiebeginn; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	57/59	96,6 [88,3; 99,6]	57/59	96,6 [88,3; 99,6]
Andere	7/7	100,0 [59,0; 100,0]	7/7	100,0 [59,0; 100,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c				

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE nach Therapiebeginn	**64 (97,0 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UE: unerwünschtes Ereignis				

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Vergleich des Endpunkts UE nach Therapiebeginn 48 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) (SAS) und 51 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE nach Therapiebeginn aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

Kategorie	**Sonidegib**		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
	N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Geschlecht						
Weiblich	28	28 (100 %)	32	32 (100 %)	0,88 [0,02; 45,64]	1,00 [0,94; 1,06]
Männlich	38	36 (95 %)	39	39 (100 %)	0,18 [0,01; 3,98]	0,95 [0,87; 1,04]
Alter						
< 65	28	26 (93 %)	38	38 (100 %)	0,14 [0,01; 2,98]	0,93 [0,82; 1,04]
≥ 65	38	38 (100 %)	33	33 (100 %)	1,15 [0,02; 59,52]	1,00 [0,95; 1,06]
ECOG PS						
0	44	42 (95 %)	51	51 (100 %)	0,17 [0,01; 3,53]	0,95 [0,88; 1,03]
1	16	16 (100 %)	15	15 (100 %)	1,06 [0,02; 57,01]	1,00 [0,89; 1,13]
2	4	4 (100 %)	5	5 (100 %)	0,82 [0,01; 50,02]	0,98 [0,67; 1,43]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c						

Kategorie	Sonidegib		Vismodegib		Historischer Vergleich	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

In den Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

4.3.2.3.3.5.10.2 Subgruppenanalyse SUE

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE Ereignis aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
SUE	**13 (19,7 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
SUE; Alter				
< 65 Jahre	2/28	7,1 [0,9; 23,5]	2/28	7,1 [0,9; 23,5]
≥ 65 Jahre	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
SUE; Geschlecht				
Männlich	7/38	18,4 [7,7; 34,3]	7/38	18,4 [7,7; 34,3]
Weiblich	6/28	21,4 [8,3; 40,9]	6/28	21,4 [8,3; 40,9]
SUE; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	5/44	11,4 [3,8; 24,6]	5/44	11,4 [3,8; 24,6]
1	5/16	31,2 [11,0; 58,7]	5/16	31,2 [11,0; 58,7]
2	3/4	75,0 [19,4; 99,4]	3/4	75,0 [19,4; 99,4]
SUE; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	5/44	11,4 [3,8; 24,6]	5/44	11,4 [3,8; 24,6]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
SUE; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
nicht USA	8/44	18,2 [8,2; 32,7]	8/44	18,2 [8,2; 32,7]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
SUE	**13 (19,7 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
SUE; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	8/42	19,0 [8,6; 34,1]	8/42	19,0 [8,6; 34,1]
Nordamerika	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
SUE; Histologie				
aggressiv	8/37	21,6 [9,8; 38,2]	8/37	21,6 [9,8; 38,2]
nicht aggressiv	5/29	17,2 [5,8; 35,8]	5/29	17,2 [5,8; 35,8]
SUE; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	12/59	20,3 [11,0; 32,8]	12/59	20,3 [11,0; 32,8]
Andere	1/7	14,3 [0,4; 57,9]	1/7	14,3 [0,4; 57,9]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Vergleich des Endpunkts SUE 48 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) (SAS) und 51 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt SUE aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

Kategorie	**Sonidegib**		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
	N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Geschlecht						
Weiblich	28	6 (21 %)	32	13 (41 %)	0,40 [0,13; 1,25]	0,53 [0,23; 1,20]
Männlich	38	7 (18 %)	39	15 (38 %)	0,36 [0,13; 1,03]	0,48 [0,22; 1,04]

Kategorie	Sonidegib		Vismodegib		Historischer Vergleich	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Alter						
< 65	28	2 (7 %)	38	15 (39 %)	0,12 [0,02; 0,57]	0,18 [0,04; 0,73]
≥ 65	38	11 (29 %)	33	13 (39 %)	0,63 [0,23; 1,69]	0,73 [0,38; 1,41]
ECOG PS						
0	44	5 (11 %)	51	18 (35 %)	0,24 [0,08; 0,70]	0,32 [0,13; 0,80]
1	16	5 (31 %)	15	6 (40 %)	0,68 [0,16; 2,99]	0,78 [0,30; 2,03]
2	4	3 (75 %)	5	4 (80 %)	0,75 [0,03; 17,51]	0,94 [0,46; 1,92]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c
Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

In den Analysen zeigten sich signifikante Vorteile für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib in den Subgruppen nach Männern und in Patienten mit ECOG PS 0. Die Höhe der Effekte wurde nicht als dramatisch eingeschätzt.

4.3.2.3.3.5.10.3 Subgruppenanalyse UE mit CTCAE Grad 3 oder höher

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 oder höher aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	**31 (47,0 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Alter				
< 65 Jahre	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]
≥ 65 Jahre	22/38	57,9 [40,8; 73,7]	22/38	57,9 [40,8; 73,7]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	**31 (47,0 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Geschlecht				
Männlich	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Weiblich	16/28	57,1 [37,2; 75,5]	16/28	57,1 [37,2; 75,5]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	16/44	36,4 [22,4; 52,2]	16/44	36,4 [22,4; 52,2]
1	11/16	68,8 [41,3; 89,0]	11/16	68,8 [41,3; 89,0]
2	3/4	75,0 [19,4; 99,4]	3/4	75,0 [19,4; 99,4]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	16/44	36,4 [22,4; 52,2]	16/44	36,4 [22,4; 52,2]
≥ 1	14/20	70,0 [45,7; 88,1]	14/20	70,0 [45,7; 88,1]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
nicht USA	21/44	47,7 [32,5; 63,3]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	20/42	47,6 [32,0; 63,6]	20/42	47,6 [32,0; 63,6]
Nordamerika	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Histologie				
aggressiv	17/37	45,9 [29,5; 63,1]	17/37	45,9 [29,5; 63,1]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]
UE mit CTCAE Grad 3 oder höher; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	29/59	49,2 [35,9; 62,5]	29/59	49,2 [35,9; 62,5]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UE: unerwünschtes Ereignis				

Historischer Vergleich

Der Endpunkt CTCAE Grad 3 oder höher wurde für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht berichtet. Entsprechend wird für den Endpunkt CTCAE Grad 3 oder höher im vorliegenden

Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

4.3.2.3.3.5.10.4 Subgruppenanalyse UE mit CTCAE Grad 3 und 4

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 und 4 aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE Grad 3 und 4	**31 (47 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Alter				
< 65 Jahre	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]
≥ 65 Jahre	22/38	57,9 [40,8; 73,7]	22/38	57,9 [40,8; 73,7]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Geschlecht				
Männlich	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Weiblich	16/28	57,1 [37,2; 75,5]	16/28	57,1 [37,2; 75,5]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	16/44	36,4 [22,4; 52,2]	16/44	36,4 [22,4; 52,2]
1	11/16	68,8 [41,3; 89,0]	11/16	68,8 [41,3; 89,0]
2	3/4	75,0 [19,4; 99,4]	3/4	75,0 [19,4; 99,4]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	16/44	36,4 [22,4; 52,2]	16/44	36,4 [22,4; 52,2]
≥ 1	14/20	70,0 [45,7; 88,1]	14/20	70,0 [45,7; 88,1]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
nicht USA	21/44	47,7 [32,5; 63,3]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	20/42	47,6 [32,0; 63,6]	20/42	47,6 [32,0; 63,6]
Nordamerika	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Histologie				
aggressiv	17/37	45,9 [29,5; 63,1]	17/37	45,9 [29,5; 63,1]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE Grad 3 und 4	**31 (47 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE mit CTCAE Grad 3 und 4; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	29/59	49,2 [35,9; 62,5]	29/59	49,2 [35,9; 62,5]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UE: unerwünschtes Ereignis				

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Vergleich des Endpunkts CTCAE Grad 3 und 4 48 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) (SAS) und 51 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 und 4 aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

Kategorie	**Sonidegib**		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
	N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Geschlecht						
Weiblich	28	16 (57 %)	32	23 (72 %)	0,52 [0,18; 1,53]	0,80 [0,54; 1,17]
Männlich	38	15 (39 %)	39	19 (49 %)	0,69 [0,28; 1,70]	0,81 [0,49; 1,35]
Alter						
< 65	28	9 (32 %)	38	20 (53 %)	0,43 [0,15; 1,18]	0,61 [0,33; 1,13]
≥ 65	38	22 (58 %)	33	22 (67 %)	0,69 [0,26; 1,81]	0,87 [0,60; 1,25]

Kategorie	Sonidegib		Vismodegib		Historischer Vergleich	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
ECOG PS						
0	44	16 (36 %)	51	27 (53 %)	0,51 [0,22; 1,16]	0,69 [0,43; 1,10]
1	16	11 (69 %)	15	10 (67 %)	1,10 [0,24; 4,96]	1,03 [0,63; 1,68]
2	4	3 (75 %)	5	5 (100 %)	0,21 [0,01; 6,82]	0,76 [0,41; 1,42]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c

Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

In den Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

4.3.2.3.3.5.10.5 Subgruppenanalyse UE, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE die zum Therapieabbruch führen	**20 (30,3 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE die zum Therapieabbruch führen; Alter				
< 65 Jahre	4/28	14,3 [4,0; 32,7]	4/28	14,3 [4,0; 32,7]
≥ 65 Jahre	16/38	42,1 [26,3; 59,2]	16/38	42,1 [26,3; 59,2]
UE die zum Therapieabbruch führen; Geschlecht				
Männlich	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Weiblich	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
UE die zum Therapieabbruch führen	**20 (30,3 %)**			
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
UE die zum Therapieabbruch führen; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	11/44	25,0 [13,2; 40,3]	11/44	25,0 [13,2; 40,3]
1	6/16	37,5 [15,2; 64,6]	6/16	37,5 [15,2; 64,6]
2	2/4	50,0 [6,8; 93,2]	2/4	50,0 [6,8; 93,2]
UE die zum Therapieabbruch führen; ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	11/44	25,0 [13,2; 40,3]	11/44	25,0 [13,2; 40,3]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
UE die zum Therapieabbruch führen; Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	13/44	29,5 [16,8; 45,2]	13/44	29,5 [16,8; 45,2]
UE die zum Therapieabbruch führen; Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	13/42	31,0 [17,6; 47,1]	13/42	31,0 [17,6; 47,1]
Nordamerika	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
UE die zum Therapieabbruch führen; Histologie				
aggressiv	13/37	35,1 [20,2; 52,5]	13/37	35,1 [20,2; 52,5]
nicht aggressiv	7/29	24,1 [10,3; 43,5]	7/29	24,1 [10,3; 43,5]
UE die zum Therapieabbruch führen; Ethnische Herkunft				
Kaukasier	19/59	32,2 [20,6; 45,6]	19/59	32,2 [20,6; 45,6]
Andere	1/7	14,3 [0,4; 57,9]	1/7	14,3 [0,4; 57,9]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UE: unerwünschtes Ereignis				

Historischer Vergleich

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Vergleich des Endpunkts UE nach Therapiebeginn 48 Monate nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) (SAS) und 51 Monate nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dargestellt (4.2.5.5 und 4.2.5.6.2).

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppen des historischen Vergleichs für den Endpunkt UE die zum Therapieabbruch führen, aus den Studien mit Sonidegib und Vismodegib – weitere Untersuchungen

Kategorie	**Sonidegib**		**Vismodegib**		**Historischer Vergleich**	
	N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**
Geschlecht						
Weiblich	28	9 (32 %)	32	7 (22 %)	1,69 [0,53; 5,36]	1,47 [0,63; 3,43]
Männlich	38	11 (29 %)	39	11 (28 %)	1,04 [0,39; 2,79]	1,03 [0,51; 2,08]
Alter						
< 65	28	4 (14 %)	38	10 (26 %)	0,47 [0,13; 1,68]	0,54 [0,19; 1,55]
≥ 65	38	16 (42 %)	33	8 (24 %)	2,27 [0,82; 6,33]	1,74 [0,85; 3,53]
ECOG PS						
0	44	11 (25 %)	51	15 (29 %)	0,80 [0,32; 1,99]	0,85 [0,44; 1,65]
1	16	6 (38 %)	15	2 (13 %)	3,90 [0,64; 23,60]	2,81 [0,67; 11,83]
2	4	2 (50 %)	5	1 (20 %)	4,00 [0,21; 75,66]	2,50 [0,34; 18,63]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Roche Pharma AG 2016; Sun Pharmaceuticals 2017c
Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

In den Analysen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

4.3.2.3.3.5.10.6 Subgruppenanalyse Fatale UE

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UE „Fatale UE“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

4.3.2.3.3.5.10.7 Subgruppenanalyse Einzel-UE

Muskelspasmen (PT)

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Muskelspasmen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Muskelspasmen (PT); Alter				
< 65 Jahre	17/28	60,7 [40,6; 78,5]	17/28	60,7 [40,6; 78,5]
≥ 65 Jahre	20/38	52,6 [35,8; 69,0]	20/38	52,6 [35,8; 69,0]
Muskelspasmen (PT); Geschlecht				
Männlich	22/38	57,9 [40,8; 73,7]	22/38	57,9 [40,8; 73,7]
Weiblich	15/28	53,6 [33,9; 72,5]	15/28	53,6 [33,9; 72,5]
Muskelspasmen (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	27/44	61,4 [45,5; 75,6]	27/44	61,4 [45,5; 75,6]
1	8/16	50,0 [24,6; 75,3]	8/16	50,0 [24,6; 75,3]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]
Muskelspasmen (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	27/44	61,4 [45,5; 75,6]	27/44	61,4 [45,5; 75,6]
≥ 1	9/20	45,0 [23,1; 68,5]	9/20	45,0 [23,1; 68,5]
Muskelspasmen (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	14/22	63,6 [40,7; 82,8]	14/22	63,6 [40,7; 82,8]
nicht USA	23/44	52,3 [36,7; 67,5]	23/44	52,3 [36,7; 67,5]
Muskelspasmen (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	22/42	52,4 [36,4; 68,0]	22/42	52,4 [36,4; 68,0]
Nordamerika	14/22	63,6 [40,7; 82,8]	14/22	63,6 [40,7; 82,8]
Muskelspasmen (PT); Histologie				
aggressiv	19/37	51,4 [34,4; 68,1]	19/37	51,4 [34,4; 68,1]
nicht aggressiv	18/29	62,1 [42,3; 79,3]	18/29	62,1 [42,3; 79,3]
Muskelspasmen (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	35/59	59,3 [45,8; 71,9]	35/59	59,3 [45,8; 71,9]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Muskelspasmen (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Alopezie (PT)

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Alopezie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Alopezie (PT); Alter				
< 65 Jahre	13/28	46,4 [27,5; 66,1]	13/28	46,4 [27,5; 66,1]
≥ 65 Jahre	21/38	55,3 [38,3; 71,4]	21/38	55,3 [38,3; 71,4]
Alopezie (PT); Geschlecht				
Männlich	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Weiblich	19/28	67,9 [47,6; 84,1]	19/28	67,9 [47,6; 84,1]
Alopezie (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
1	10/16	62,5 [35,4; 84,8]	10/16	62,5 [35,4; 84,8]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Alopezie (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
≥ 1	10/20	50,0 [27,2; 72,8]	10/20	50,0 [27,2; 72,8]
Alopezie (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	9/22	40,9 [20,7; 63,6]	9/22	40,9 [20,7; 63,6]
nicht USA	25/44	56,8 [41,0; 71,7]	25/44	56,8 [41,0; 71,7]
Alopezie (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	2/2	100,0 [15,8; 100,0]
Europa	23/42	54,8 [38,7; 70,2]	23/42	54,8 [38,7; 70,2]
Nordamerika	9/22	40,9 [20,7; 63,6]	9/22	40,9 [20,7; 63,6]
Alopezie (PT); Histologie				
aggressiv	20/37	54,1 [36,9; 70,5]	20/37	54,1 [36,9; 70,5]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]
Alopezie (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	32/59	54,2 [40,8; 67,3]	32/59	54,2 [40,8; 67,3]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Alopezie (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Dysgeusie (PT)

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dysgeusie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Dysgeusie (PT); Alter				
< 65 Jahre	13/28	46,4 [27,5; 66,1]	13/28	46,4 [27,5; 66,1]
≥ 65 Jahre	18/38	47,4 [31,0; 64,2]	18/38	47,4 [31,0; 64,2]
Dysgeusie (PT); Geschlecht				
Männlich	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Weiblich	16/28	57,1 [37,2; 75,5]	16/28	57,1 [37,2; 75,5]
Dysgeusie (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	23/44	52,3 [36,7; 67,5]	23/44	52,3 [36,7; 67,5]
1	6/16	37,5 [15,2; 64,6]	6/16	37,5 [15,2; 64,6]
2	2/4	50,0 [6,8; 93,2]	2/4	50,0 [6,8; 93,2]
Dysgeusie (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	23/44	52,3 [36,7; 67,5]	23/44	52,3 [36,7; 67,5]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
Dysgeusie (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
Dysgeusie (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	23/42	54,8 [38,7; 70,2]	23/42	54,8 [38,7; 70,2]
Nordamerika	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Dysgeusie (PT); Histologie				
aggressiv	17/37	45,9 [29,5; 63,1]	17/37	45,9 [29,5; 63,1]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]
Dysgeusie (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	31/59	52,5 [39,1; 65,7]	31/59	52,5 [39,1; 65,7]
Andere	0/7	0,0 [0,0; 41,0]	0/7	0,0 [0,0; 41,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Dysgeusie (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Amenorrhoe (PT)

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UE „Amenorrhoe“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Übelkeit (PT)

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Übelkeit (PT); Alter				
< 65 Jahre	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]
≥ 65 Jahre	16/38	42,1 [26,3; 59,2]	16/38	42,1 [26,3; 59,2]
Übelkeit (PT); Geschlecht				
Männlich	8/38	21,1 [9,6; 37,3]	8/38	21,1 [9,6; 37,3]
Weiblich	17/28	60,7 [40,6; 78,5]	17/28	60,7 [40,6; 78,5]
Übelkeit (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	17/44	38,6 [24,4; 54,5]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
1	5/16	31,2 [11,0; 58,7]	5/16	31,2 [11,0; 58,7]
2	3/4	75,0 [19,4; 99,4]	3/4	75,0 [19,4; 99,4]
Übelkeit (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	17/44	38,6 [24,4; 54,5]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
Übelkeit (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
nicht USA	15/44	34,1 [20,5; 49,9]	15/44	34,1 [20,5; 49,9]
Übelkeit (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	14/42	33,3 [19,6; 49,5]	14/42	33,3 [19,6; 49,5]
Nordamerika	10/22	45,5 [24,4; 67,8]	10/22	45,5 [24,4; 67,8]
Übelkeit (PT); Histologie				
aggressiv	16/37	43,2 [27,1; 60,5]	16/37	43,2 [27,1; 60,5]
nicht aggressiv	9/29	31,0 [15,3; 50,8]	9/29	31,0 [15,3; 50,8]
Übelkeit (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]
Andere	1/7	14,3 [0,4; 57,9]	1/7	14,3 [0,4; 57,9]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Übelkeit (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Diarrhoe (PT)

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Diarrhoe (PT); Alter				
< 65 Jahre	7/28	25,0 [10,7; 44,9]	7/28	25,0 [10,7; 44,9]
≥ 65 Jahre	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Diarrhoe (PT); Geschlecht				
Männlich	10/38	26,3 [13,4; 43,1]	10/38	26,3 [13,4; 43,1]
Weiblich	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	8/28	28,6 [13,2; 48,7]
Diarrhoe (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	10/44	22,7 [11,5; 37,8]	10/44	22,7 [11,5; 37,8]
1	7/16	43,8 [19,8; 70,1]	7/16	43,8 [19,8; 70,1]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Diarrhoe (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	10/44	22,7 [11,5; 37,8]	10/44	22,7 [11,5; 37,8]
≥ 1	7/20	35,0 [15,4; 59,2]	7/20	35,0 [15,4; 59,2]
Diarrhoe (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	4/22	18,2 [5,2; 40,3]
nicht USA	14/44	31,8 [18,6; 47,6]	14/44	31,8 [18,6; 47,6]
Diarrhoe (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	13/42	31,0 [17,6; 47,1]	13/42	31,0 [17,6; 47,1]
Nordamerika	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	4/22	18,2 [5,2; 40,3]
Diarrhoe (PT); Histologie				
aggressiv	9/37	24,3 [11,8; 41,2]	9/37	24,3 [11,8; 41,2]
nicht aggressiv	9/29	31,0 [15,3; 50,8]	9/29	31,0 [15,3; 50,8]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Diarrhoe (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	14/59	23,7 [13,6; 36,6]	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
Andere	4/7	57,1 [18,4; 90,1]	4/7	57,1 [18,4; 90,1]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Diarrhoe (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Obstipation (PT)

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UE „Obstipation“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Erbrechen (PT)

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UE „Erbrechen“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Verminderter Appetit (PT)

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Verminderter Appetit aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Verminderter Appetit (PT); Alter				
< 65 Jahre	3/28	10,7 [2,3; 28,2]	3/28	10,7 [2,3; 28,2]
≥ 65 Jahre	9/38	23,7 [11,4; 40,2]	9/38	23,7 [11,4; 40,2]
Verminderter Appetit (PT); Geschlecht				
Männlich	7/38	18,4 [7,7; 34,3]	7/38	18,4 [7,7; 34,3]
Weiblich	5/28	17,9 [6,1; 36,9]	5/28	17,9 [6,1; 36,9]
Verminderter Appetit (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	8/44	18,2 [8,2; 32,7]	8/44	18,2 [8,2; 32,7]
1	4/16	25,0 [7,3; 52,4]	4/16	25,0 [7,3; 52,4]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Verminderter Appetit (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	8/44	18,2 [8,2; 32,7]	8/44	18,2 [8,2; 32,7]
≥ 1	4/20	20,0 [5,7; 43,7]	4/20	20,0 [5,7; 43,7]
Verminderter Appetit (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	4/22	18,2 [5,2; 40,3]
nicht USA	8/44	18,2 [8,2; 32,7]	8/44	18,2 [8,2; 32,7]
Verminderter Appetit (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	8/42	19,0 [8,6; 34,1]	8/42	19,0 [8,6; 34,1]
Nordamerika	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	4/22	18,2 [5,2; 40,3]
Verminderter Appetit (PT); Histologie				
aggressiv	10/37	27,0 [13,8; 44,1]	10/37	27,0 [13,8; 44,1]
nicht aggressiv	2/29	6,9 [0,8; 22,8]	2/29	6,9 [0,8; 22,8]
Verminderter Appetit (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	12/59	20,3 [11,0; 32,8]	12/59	20,3 [11,0; 32,8]
Andere	0/7	0,0 [0,0; 41,0]	0/7	0,0 [0,0; 41,0]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Verminderter Appetit (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Gewichtsverlust (PT)

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Gewichtsverlust (PT); Alter				
< 65 Jahre	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	8/28	28,6 [13,2; 48,7]
≥ 65 Jahre	13/38	34,2 [19,6; 51,3]	13/38	34,2 [19,6; 51,3]
Gewichtsverlust (PT); Geschlecht				
Männlich	10/38	26,3 [13,4; 43,1]	10/38	26,3 [13,4; 43,1]
Weiblich	11/28	39,3 [21,5; 59,4]	11/28	39,3 [21,5; 59,4]
Gewichtsverlust (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	14/44	31,8 [18,6; 47,6]	14/44	31,8 [18,6; 47,6]
1	6/16	37,5 [15,2; 64,6]	6/16	37,5 [15,2; 64,6]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]
Gewichtsverlust (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	14/44	31,8 [18,6; 47,6]	14/44	31,8 [18,6; 47,6]
≥ 1	7/20	35,0 [15,4; 59,2]	7/20	35,0 [15,4; 59,2]
Gewichtsverlust (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	14/44	31,8 [18,6; 47,6]	14/44	31,8 [18,6; 47,6]
Gewichtsverlust (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	14/42	33,3 [19,6; 49,5]	14/42	33,3 [19,6; 49,5]
Nordamerika	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Gewichtsverlust (PT); Histologie				
aggressiv	15/37	40,5 [24,8; 57,9]	15/37	40,5 [24,8; 57,9]
nicht aggressiv	6/29	20,7 [8,0; 39,7]	6/29	20,7 [8,0; 39,7]
Gewichtsverlust (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	19/59	32,2 [20,6; 45,6]	19/59	32,2 [20,6; 45,6]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term				

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Gewichtsverlust (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Fatigue (PT)

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Fatigue (PT); Alter				
< 65 Jahre	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]
≥ 65 Jahre	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	12/38	31,6 [17,5; 48,6]
Fatigue (PT); Geschlecht				
Männlich	10/38	26,3 [13,4; 43,1]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Weiblich	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	10/28	35,7 [18,6; 55,9]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Fatigue (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	15/44	34,1 [20,5; 49,9]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
1	3/16	18,8 [4,0; 45,6]	3/16	18,8 [4,0; 45,6]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Fatigue (PT); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	15/44	34,1 [20,5; 49,9]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
≥ 1	3/20	15,0 [3,2; 37,9]	3/20	15,0 [3,2; 37,9]
Fatigue (PT); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
nicht USA	15/44	34,1 [20,5; 49,9]	16/44	36,4 [22,4; 52,2]
Fatigue (PT); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	14/42	33,3 [19,6; 49,5]	15/42	35,7 [21,6; 52,0]
Nordamerika	4/22	18,2 [5,2; 40,3]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
Fatigue (PT); Histologie				
aggressiv	9/37	24,3 [11,8; 41,2]	10/37	27,0 [13,8; 44,1]
nicht aggressiv	10/29	34,5 [17,9; 54,3]	11/29	37,9 [20,7; 57,7]
Fatigue (PT); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	17/59	28,8 [17,8; 42,1]	19/59	32,2 [20,6; 45,6]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; PT: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Preferred Term

Historischer Vergleich

Für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen keine Subgruppenanalysen für das UE Fatigue (PT) für den Datenschnitt 30-Monats-Update (51 Monate nach Studienbeginn) vor, sodass keine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich durchgeführt werden konnte.

Husten (PT)

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UE „Husten“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

4.3.2.3.3.5.10.8 Subgruppenanalyse UE von besonderem Interesse (UESI)

Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Alter				
< 65 Jahre	21/28	75,0 [55,1; 89,3]	21/28	75,0 [55,1; 89,3]
≥ 65 Jahre	25/38	65,8 [48,6; 80,4]	25/38	65,8 [48,6; 80,4]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Geschlecht				
Männlich	28/38	73,7 [56,9; 86,6]	28/38	73,7 [56,9; 86,6]
Weiblich	18/28	64,3 [44,1; 81,4]	18/28	64,3 [44,1; 81,4]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	33/44	75,0 [59,7; 86,8]	33/44	75,0 [59,7; 86,8]
1	11/16	68,8 [41,3; 89,0]	11/16	68,8 [41,3; 89,0]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	33/44	75,0 [59,7; 86,8]	33/44	75,0 [59,7; 86,8]
≥ 1	12/20	60,0 [36,0; 80,9]	12/20	60,0 [36,0; 80,9]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	17/22	77,3 [54,6; 92,2]	17/22	77,3 [54,6; 92,2]
nicht USA	29/44	65,9 [50,1; 79,5]	29/44	65,9 [50,1; 79,5]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	2/2	100,0 [15,8; 100,0]
Europa	27/42	64,3 [48,0; 78,5]	27/42	64,3 [48,0; 78,5]
Nordamerika	17/22	77,3 [54,6; 92,2]	17/22	77,3 [54,6; 92,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Histologie				
aggressiv	23/37	62,2 [44,8; 77,5]	23/37	62,2 [44,8; 77,5]
nicht aggressiv	23/29	79,3 [60,3; 92,0]	23/29	79,3 [60,3; 92,0]
Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	42/59	71,2 [57,9; 82,2]	42/59	71,2 [57,9; 82,2]
Andere	4/7	57,1 [18,4; 90,1]	4/7	57,1 [18,4; 90,1]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Ereignisse im Zusammenhang mit der Muskulatur (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Alopezie

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Alopezie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Alopezie (UESI); Alter				
< 65 Jahre	15/28	53,6 [33,9; 72,5]	15/28	53,6 [33,9; 72,5]
≥ 65 Jahre	21/38	55,3 [38,3; 71,4]	21/38	55,3 [38,3; 71,4]
Alopezie (UESI); Geschlecht				
Männlich	16/38	42,1 [26,3; 59,2]	16/38	42,1 [26,3; 59,2]
Weiblich	20/28	71,4 [51,3; 86,8]	20/28	71,4 [51,3; 86,8]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Alopezie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	26/44	59,1 [43,2; 73,7]	26/44	59,1 [43,2; 73,7]
1	10/16	62,5 [35,4; 84,8]	10/16	62,5 [35,4; 84,8]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Alopezie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	26/44	59,1 [43,2; 73,7]	26/44	59,1 [43,2; 73,7]
≥ 1	10/20	50,0 [27,2; 72,8]	10/20	50,0 [27,2; 72,8]
Alopezie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	11/22	50,0 [28,2; 71,8]	11/22	50,0 [28,2; 71,8]
nicht USA	25/44	56,8 [41,0; 71,7]	25/44	56,8 [41,0; 71,7]
Alopezie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	2/2	100,0 [15,8; 100,0]	2/2	100,0 [15,8; 100,0]
Europa	23/42	54,8 [38,7; 70,2]	23/42	54,8 [38,7; 70,2]
Nordamerika	11/22	50,0 [28,2; 71,8]	11/22	50,0 [28,2; 71,8]
Alopezie (UESI); Histologie				
aggressiv	22/37	59,5 [42,1; 75,2]	22/37	59,5 [42,1; 75,2]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]
Alopezie (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	34/59	57,6 [44,1; 70,4]	34/59	57,6 [44,1; 70,4]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesses				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Alopezie (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Dysgeusie

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Dysgeusie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Dysgeusie (UESI); Alter				
< 65 Jahre	14/28	50,0 [30,6; 69,3]	14/28	50,0 [30,6; 69,3]
≥ 65 Jahre	18/38	47,4 [31,0; 64,2]	18/38	47,4 [31,0; 64,2]
Dysgeusie (UESI); Geschlecht				
Männlich	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Weiblich	17/28	60,7 [40,6; 78,5]	17/28	60,7 [40,6; 78,5]
Dysgeusie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
1	6/16	37,5 [15,2; 64,6]	6/16	37,5 [15,2; 64,6]
2	2/4	50,0 [6,8; 93,2]	2/4	50,0 [6,8; 93,2]
Dysgeusie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
Dysgeusie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	8/22	36,4 [17,2; 59,3]	8/22	36,4 [17,2; 59,3]
nicht USA	24/44	54,5 [38,9; 69,6]	24/44	54,5 [38,9; 69,6]
Dysgeusie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	23/42	54,8 [38,7; 70,2]	23/42	54,8 [38,7; 70,2]
Nordamerika	8/22	36,4 [17,2; 59,3]	8/22	36,4 [17,2; 59,3]
Dysgeusie (UESI); Histologie				
aggressiv	18/37	48,6 [31,9; 65,6]	18/37	48,6 [31,9; 65,6]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	14/29	48,3 [29,4; 67,5]
Dysgeusie (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	32/59	54,2 [40,8; 67,3]	32/59	54,2 [40,8; 67,3]
Andere	0/7	0,0 [0,0; 41,0]	0/7	0,0 [0,0; 41,0]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Dysgeusie (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Alter				
< 65 Jahre	11/28	39,3 [21,5; 59,4]	11/28	39,3 [21,5; 59,4]
≥ 65 Jahre	21/38	55,3 [38,3; 71,4]	21/38	55,3 [38,3; 71,4]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Geschlecht				
Männlich	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Weiblich	21/28	75,0 [55,1; 89,3]	21/28	75,0 [55,1; 89,3]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	21/44	47,7 [32,5; 63,3]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
1	8/16	50,0 [24,6; 75,3]	8/16	50,0 [24,6; 75,3]
2	¾	75,0 [19,4; 99,4]	3/4	75,0 [19,4; 99,4]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	21/44	47,7 [32,5; 63,3]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
≥ 1	11/20	55,0 [31,5; 76,9]	11/20	55,0 [31,5; 76,9]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	13/22	59,1 [36,4; 79,3]	13/22	59,1 [36,4; 79,3]
nicht USA	19/44	43,2 [28,3; 59,0]	19/44	43,2 [28,3; 59,0]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	½	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	18/42	42,9 [27,7; 59,0]	18/42	42,9 [27,7; 59,0]
Nordamerika	13/22	59,1 [36,4; 79,3]	13/22	59,1 [36,4; 79,3]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Histologie				
aggressiv	20/37	54,1 [36,9; 70,5]	20/37	54,1 [36,9; 70,5]
nicht aggressiv	12/29	41,4 [23,5; 61,1]	12/29	41,4 [23,5; 61,1]
Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	30/59	50,8 [37,5; 64,1]	30/59	50,8 [37,5; 64,1]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Übelkeit/Erbrechen und ihre Komplikationen (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Asthenie/Fatigue/Lethargie

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Asthenie/Fatigue/Lethargie aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Alter				
< 65 Jahre	10/28	35,7 [18,6; 55,9]	11/28	39,3 [21,5; 59,4]
≥ 65 Jahre	17/38	44,7 [28,6; 61,7]	18/38	47,4 [31,0; 64,2]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Geschlecht				
Männlich	13/38	34,2 [19,6; 51,3]	14/38	36,8 [21,8; 54,0]
Weiblich	14/28	50,0 [30,6; 69,3]	15/28	53,6 [33,9; 72,5]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	19/44	43,2 [28,3; 59,0]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
1	5/16	31,2 [11,0; 58,7]	5/16	31,2 [11,0; 58,7]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	19/44	43,2 [28,3; 59,0]	21/44	47,7 [32,5; 63,3]
≥ 1	6/20	30,0 [11,9; 54,3]	6/20	30,0 [11,9; 54,3]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	6/22	27,3 [10,7; 50,2]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	21/44	47,7 [32,5; 63,3]	22/44	50,0 [34,6; 65,4]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	20/42	47,6 [32,0; 63,6]	21/42	50,0 [34,2; 65,8]
Nordamerika	6/22	27,3 [10,7; 50,2]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Histologie				
aggressiv	13/37	35,1 [20,2; 52,5]	14/37	37,8 [22,5; 55,2]
nicht aggressiv	14/29	48,3 [29,4; 67,5]	15/29	51,7 [32,5; 70,5]
Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	26/59	44,1 [31,2; 57,6]
Andere	3/7	42,9 [9,9; 81,6]	3/7	42,9 [9,9; 81,6]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Asthenie/Fatigue/Lethargie (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Alter				
< 65 Jahre	9/28	32,1 [15,9; 52,3]	9/28	32,1 [15,9; 52,3]
≥ 65 Jahre	16/38	42,1 [26,3; 59,2]	16/38	42,1 [26,3; 59,2]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Geschlecht				
Männlich	12/38	31,6 [17,5; 48,6]	12/38	31,6 [17,5; 48,6]
Weiblich	13/28	46,4 [27,5; 66,1]	13/28	46,4 [27,5; 66,1]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	17/44	38,6 [24,4; 54,5]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
1	7/16	43,8 [19,8; 70,1]	7/16	43,8 [19,8; 70,1]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	17/44	38,6 [24,4; 54,5]	17/44	38,6 [24,4; 54,5]
≥ 1	8/20	40,0 [19,1; 63,9]	8/20	40,0 [19,1; 63,9]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	18/44	40,9 [26,3; 56,8]	18/44	40,9 [26,3; 56,8]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	18/42	42,9 [27,7; 59,0]	18/42	42,9 [27,7; 59,0]
Nordamerika	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Histologie				
aggressiv	18/37	48,6 [31,9; 65,6]	18/37	48,6 [31,9; 65,6]
nicht aggressiv	7/29	24,1 [10,3; 43,5]	7/29	24,1 [10,3; 43,5]
Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	23/59	39,0 [26,6; 52,6]	23/59	39,0 [26,6; 52,6]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c				

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Verminderter Appetit und/oder Gewichtsverlust (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Diarrhoe und ihre Komplikationen

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Diarrhoe und ihre Komplikationen aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Alter				
< 65 Jahre	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	8/28	28,6 [13,2; 48,7]
≥ 65 Jahre	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Geschlecht				
Männlich	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Weiblich	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	8/28	28,6 [13,2; 48,7]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	11/44	25,0 [13,2; 40,3]	11/44	25,0 [13,2; 40,3]
1	7/16	43,8 [19,8; 70,1]	7/16	43,8 [19,8; 70,1]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	11/44	25,0 [13,2; 40,3]	11/44	25,0 [13,2; 40,3]
≥ 1	7/20	35,0 [15,4; 59,2]	7/20	35,0 [15,4; 59,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
nicht USA	14/44	31,8 [18,6; 47,6]	14/44	31,8 [18,6; 47,6]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	13/42	31,0 [17,6; 47,1]	13/42	31,0 [17,6; 47,1]
Nordamerika	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Histologie				
aggressiv	10/37	27,0 [13,8; 44,1]	10/37	27,0 [13,8; 44,1]
nicht aggressiv	9/29	31,0 [15,3; 50,8]	9/29	31,0 [15,3; 50,8]
Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	15/59	25,4 [15,0; 38,4]	15/59	25,4 [15,0; 38,4]
Andere	4/7	57,1 [18,4; 90,1]	4/7	57,1 [18,4; 90,1]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Diarrhoe und ihre Komplikationen (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Herzerkrankungen

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Herzerkrankungen (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Herzerkrankungen (UESI); Alter				
< 65 Jahre	2/28	7,1 [0,9; 23,5]	2/28	7,1 [0,9; 23,5]
≥ 65 Jahre	15/38	39,5 [24,0; 56,6]	15/38	39,5 [24,0; 56,6]
Herzerkrankungen (UESI); Geschlecht				
Männlich	7/38	18,4 [7,7; 34,3]	7/38	18,4 [7,7; 34,3]
Weiblich	10/28	35,7 [18,6; 55,9]	10/28	35,7 [18,6; 55,9]
Herzerkrankungen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	12/44	27,3 [15,0; 42,8]	12/44	27,3 [15,0; 42,8]
1	5/16	31,2 [11,0; 58,7]	5/16	31,2 [11,0; 58,7]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Herzerkrankungen (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	12/44	27,3 [15,0; 42,8]	12/44	27,3 [15,0; 42,8]
≥ 1	5/20	25,0 [8,7; 49,1]	5/20	25,0 [8,7; 49,1]
Herzerkrankungen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
nicht USA	12/44	27,3 [15,0; 42,8]	12/44	27,3 [15,0; 42,8]
Herzerkrankungen (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	12/42	28,6 [15,7; 44,6]	12/42	28,6 [15,7; 44,6]
Nordamerika	5/22	22,7 [7,8; 45,4]	5/22	22,7 [7,8; 45,4]
Herzerkrankungen (UESI); Histologie				
aggressiv	10/37	27,0 [13,8; 44,1]	10/37	27,0 [13,8; 44,1]
nicht aggressiv	7/29	24,1 [10,3; 43,5]	7/29	24,1 [10,3; 43,5]
Herzerkrankungen (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	15/59	25,4 [15,0; 38,4]	15/59	25,4 [15,0; 38,4]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017cECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Herzerkrankungen (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Hypersensitivität

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Hypersensitivität (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Hypersensitivität (UESI); Alter				
< 65 Jahre	8/28	28,6 [13,2; 48,7]	8/28	28,6 [13,2; 48,7]
≥ 65 Jahre	8/38	21,1 [9,6; 37,3]	8/38	21,1 [9,6; 37,3]
Hypersensitivität (UESI); Geschlecht				
Männlich	11/38	28,9 [15,4; 45,9]	11/38	28,9 [15,4; 45,9]
Weiblich	5/28	17,9 [6,1; 36,9]	5/28	17,9 [6,1; 36,9]
Hypersensitivität (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	10/44	22,7 [11,5; 37,8]	10/44	22,7 [11,5; 37,8]
1	4/16	25,0 [7,3; 52,4]	4/16	25,0 [7,3; 52,4]
2	0/4	0,0 [0,0; 60,2]	0/4	0,0 [0,0; 60,2]
Hypersensitivität (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	10/44	22,7 [11,5; 37,8]	10/44	22,7 [11,5; 37,8]
≥ 1	4/20	20,0 [5,7; 43,7]	4/20	20,0 [5,7; 43,7]
Hypersensitivität (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
nicht USA	9/44	20,5 [9,8; 35,3]	9/44	20,5 [9,8; 35,3]
Hypersensitivität (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	1/2	50,0 [1,3; 98,7]	1/2	50,0 [1,3; 98,7]
Europa	8/42	19,0 [8,6; 34,1]	8/42	19,0 [8,6; 34,1]
Nordamerika	7/22	31,8 [13,9; 54,9]	7/22	31,8 [13,9; 54,9]
Hypersensitivität (UESI); Histologie				
aggressiv	8/37	21,6 [9,8; 38,2]	8/37	21,6 [9,8; 38,2]
nicht aggressiv	8/29	27,6 [12,7; 47,2]	8/29	27,6 [12,7; 47,2]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Hypersensitivität (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	11/59	18,6 [9,7; 30,9]	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
Andere	5/7	71,4 [29,0; 96,3]	5/7	71,4 [29,0; 96,3]
Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Hypersensitivität (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Zweiter Primärtumor

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt Zweiter Primärtumor (UESI) aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) für das Safety Analysis Set - weitere Untersuchungen

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Zweiter Primärtumor (UESI); Alter				
< 65 Jahre	2/28	7,1 [0,9; 23,5]	2/28	7,1 [0,9; 23,5]
≥ 65 Jahre	9/38	23,7 [11,4; 40,2]	9/38	23,7 [11,4; 40,2]
Zweiter Primärtumor (UESI); Geschlecht				
Männlich	8/38	21,1 [9,6; 37,3]	8/38	21,1 [9,6; 37,3]
Weiblich	3/28	10,7 [2,3; 28,2]	3/28	10,7 [2,3; 28,2]
Zweiter Primärtumor (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 1				
0	7/44	15,9 [6,6; 30,1]	7/44	15,9 [6,6; 30,1]
1	2/16	12,5 [1,6; 38,4]	2/16	12,5 [1,6; 38,4]
2	1/4	25,0 [0,6; 80,6]	1/4	25,0 [0,6; 80,6]

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)				
Sonidegib 200 mg, laBCC				
	Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn)		**Datenschnitt 42 Monate (60 Monate nach Studienbeginn)**	
Kategorie	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**	**n/N**	**n (%) [95 %-KI]**
Zweiter Primärtumor (UESI); ECOG PS bei Baseline, Gruppierung 2				
0	7/44	15,9 [6,6; 30,1]	7/44	15,9 [6,6; 30,1]
≥ 1	3/20	15,0 [3,2; 37,9]	3/20	15,0 [3,2; 37,9]
Zweiter Primärtumor (UESI); Geografische Region, Gruppierung 1				
USA	6/22	27,3 [10,7; 50,2]	6/22	27,3 [10,7; 50,2]
Nicht USA	5/44	11,4 [3,8; 24,6]	5/44	11,4 [3,8; 24,6]
Zweiter Primärtumor (UESI); Geografische Region, Gruppierung 2				
Australien	0/2	0,0 [0,0; 84,2]	0/2	0,0 [0,0; 84,2]
Europa	5/42	11,9 [4,0; 25,6]	5/42	11,9 [4,0; 25,6]
Nordamerika	6/22	27,3 [10,7; 50,2]	6/22	27,3 [10,7; 50,2]
Zweiter Primärtumor (UESI); Histologie				
aggressiv	8/37	21,6 [9,8; 38,2]	8/37	21,6 [9,8; 38,2]
nicht aggressiv	3/29	10,3 [2,2; 27,4]	3/29	10,3 [2,2; 27,4]
Zweiter Primärtumor (UESI); Ethnische Herkunft				
Kaukasier	9/59	15,3 [7,2; 27,0]	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
Andere	2/7	28,6 [3,7; 71,0]	2/7	28,6 [3,7; 71,0]

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a; Sun Pharmaceuticals 2017c

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; NA: nicht schätzbar; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Historischer Vergleich

Für den für den Endpunkt Zweiter Primärtumor (UESI) wird im vorliegenden Dossier kein historischer Vergleich dargestellt. Eine Subgruppenanalyse zum historischen Vergleich ist somit nicht möglich.

Lipase- und/oder Amylaseanstieg

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UESI „Lipase- und/oder Amylaseanstieg“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Torsade de points/QT Verlängerung

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UESI „Torsade de points/QT Verlängerung“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

Frakturen

Subgruppen werden nur für Endpunkte dargestellt, innerhalb derer in einer der Gruppen mindestens zehn Personen bzw. Ereignisse vorlagen (IQWiG 2017). Da für das UESI „Frakturen“ weniger als zehn Ereignisse im Safety Analysis Set gemessen wurden, wird auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet.

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.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen, wurde im vorliegenden Dossier die Zulassungsstudie CLDE225A2201 (BOLT) herangezogen. Dabei wurden Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der BOLT-Studie wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf diesem historischen Vergleich auf Basis der Studie SHH4476g (ERIVANCE).

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte im Abschnitt 4.3.2.3.3 werden im Folgenden zusammengefasst.

Gesamtüberleben (OS)

Für Sonidegib lag die Studie CLDE225A2201 (BOLT) vor und für die ZVT Vismodegib die Studie SHH4476g (ERIVANCE). Für die laBCC-Patienten in der Studie CLDE225A2201 (BOLT), die 200 mg Sonidegib erhielten, konnten für keinen der erhobenen Datenschnitte (sechs, zwölf, 18, 24, 30, 36 und 42 Monate) der Median des OS ermittelt werden. Die

Gesamtmortalität bei laBCC-Patienten lag in der Hauptanalyse bei weniger als 12 % bis zum letzten Datenschnitt (42 Monate). Die Überlebensrate betrug in Intervallen von sechs Monaten in allen Datenschnitten über ca. 80 %. Es wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

In der Hauptanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Sonidegib gegenüber Vismodegib beim Endpunkt OS, der allerdings nicht als dramatisch zu werten ist. In der Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die laBCC-Patienten in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) betrug der Median des progressionsfreien Überlebens zum Datenschnitt nach 42 Monaten basierend auf dem zentralen Review 19,0 Monate. Zum Datenschnitt nach 30 Monaten wurde durch den zentralen Review für 28,6 % laBCC-Patienten ein Progressionsereignis (PD oder Tod jeglicher Ursache) gemäß mRECIST festgestellt. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 42 Monaten wurde in der zentralen Review-Analyse für 31,0 % Patienten mit laBCC ein Progressionsereignis gemäß mRECIST festgestellt. Es wurden Sensitivitätsanalysen gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung für die pEAS- und die FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

In der Hauptanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) und der Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib.

Objektive Ansprechrate (ORR) (Kombination der kompletten Ansprechrate (CRR) und partiellen Ansprechrate (PRR))

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) nach 42 Monaten sprachen 23 (54,8 %) laBCC-Patienten basierend auf der Analyse des zentralen Reviews auf die Behandlung an. Bei zwei Patienten (4,8 %) konnte dabei ein komplettes Ansprechen festgestellt werden, bei 21 (50,0 %) Patienten ein partielles Ansprechen. Es wurden Sensitivitätsanalysen gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung für die pEAS- und die FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

In der Hauptanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) und der Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und der ZVT Vismodegib. In den Einzelkomponenten CR und PR zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib und Vismodegib. Allerdings wurde in beiden Analysen sowohl für ORR als auch PR eine numerische Überlegenheit von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib festgestellt.

Dauer des Ansprechens (DoR)

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) nach 42 Monaten betrug die mediane DoR basierend auf der Analyse des zentralen Reviews 12,9 Monate. Zum Datenschnitt nach 30 Monaten wurde durch den zentralen Review für 23 (39,1 %) laBCC-Patienten mit einem objektiven Ansprechen ein Progressionsereignis (PD oder Tod jeglicher Ursache) gemäß mRECIST festgestellt. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 42 Monaten betrug der Anteil 43,5 %. Es wurden Sensitivitätsanalysen gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung für die pEAS- und die FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Für den Endpunkt DoR lagen in der Vismodegib-Studie ERIVANCE nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR)

Bei den 23 laBCC-Patienten die durch den zentralen Review gemäß mRECIST auf die Therapie ansprachen betrug die mediane TTR 4,0 Monate. Es wurden Sensitivitätsanalysen gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 basierend auf der Prüfarztbewertung für die pEAS- und die FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Für den Endpunkt TTR lagen in der Vismodegib-Studie ERIVANCE nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

EORTC QLQ-C30 (Symptome)

Es wurde für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 als Hauptanalyse Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) durchgeführt. Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Fatigue“, „Schmerz“ und „Appetitverlust“ wurde am frühesten eine

Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mehr als 20 Ereignissen am weitesten verbreitet. Als unterstützende Analyse wurde die Veränderung der Symptomskalen ab Baseline in der BOLT-Studie untersucht. Hinsichtlich fast aller Symptome wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Da keine Daten mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erhoben wurden, wurde kein historischer Vergleich für EORTC QLQ-C30 (Symptome) durchgeführt.

EORTC QLQ-H&N35

Es wurde für den Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 als Hauptanalyse Zeit bis zur Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) durchgeführt. Es konnte nicht für alle Symptomskalen der Median ermittelt werden. Für die Symptome „Sensorische Probleme“ und „Übelkeit“ wurde am frühesten eine Symptomverschlechterung von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mehr als 20 Ereignissen am weitesten verbreitet. Als unterstützende Analyse wurde die Veränderung der Symptomskalen ab Baseline in der BOLT-Studie untersucht. Hinsichtlich fast aller Symptome wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine stärkere Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Da keine Daten mit dem Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erhoben wurden, wurde kein historischer Vergleich für EORTC QLQ-H&N35 durchgeführt.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Es wurde für die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 als Hauptanalyse Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte aus Studie CLDE225A2201 (BOLT) durchgeführt. Es konnte nicht für alle Funktionsskalen der Median ermittelt werden. Für den globalen Gesundheitszustand, „Rollenfunktionsfähigkeit“ und „Kognitive Funktionsfähigkeit“ wurde am frühesten eine Verschlechterung der Lebensqualität von den Patienten wahrgenommen. Auch waren diese in der Population mit mindestens 26 Ereignissen am weitesten verbreitet. Als unterstützende Analyse wurde die Veränderung der Funktionsskalen ab Baseline in der BOLT-Studie untersucht. Hinsichtlich fast aller Funktionsskalen wurde über den Verlauf von 73 Wochen von den Patienten ausschließlich eine Verschlechterung des Zustands im Vergleich zum Baseline-Status wahrgenommen. Außerdem

wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Da keine Daten mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erhoben wurden, wurde kein historischer Vergleich für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) durchgeführt.

SF-36

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 physischen Summenscores betrug 7,4 Monate, welche kürzer war im Vergleich zur derer des SF-36 psychischen Summenscore (11,0 Monate). Für beide Summenscores war unter die Hälfte der laBCC Patienten im pEAS zensiert. Hinsichtlich des SF-36 physichen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 49,1. Innerhalb der ersten 33 Wochen hatten die laBCC Patienten im pEAS eine graduelle Verschlechterung um ca. sieben Punkte. Eine Erhöhung des physichen Summenscores konnte zwischen Woche 33 und Woche 49 beobachtet werden. Hinsichtlich des SF-36 psychischen Summenscores war der mittlere Ausgangswert 49,4. Eine Verschlechterung konnte zwischen Baseline und Woche 17 beobachtet werden. Es ist insgesamt kein Trend im Zeitverlauf zu erkennen. Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der FAS-Population durchgeführt, durch welche sich die Robustheit der Hauptanalyse belegen lässt.

Für Vismodegib wurde in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) der Fragebogen SF-36 in der Standardversion verwendet. In der BOLT-Studie wurde dagegen der SF-36 für den akuten Zeitraum (eine Woche statt vier Wochen) verwendet. Die Ergebnisse sind daher nicht vergleichbar. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Nach 42 Monaten zeigten 97,0 % der Patienten ein UE nach Therapiebeginn. Allerdings wurde nur ein UE dokumentiert, das zum Tod führte. Etwa 20 % der laBCC-Patienten zeigten ein schwerwiegendes UE und etwa ein Drittel der laBCC-Patienten zeigten ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Nach Ablauf der 30 Monate hat sich im weiteren Verlauf der Anteil der Patienten, die ein UE erfahren haben, nicht verändert. In der Sicherheitspopulation wurden mit etwa jeweils 50 % am häufigsten die UEs „Muskelspasmen“, „Alopezie“ und „Dysgeusie“ gezeigt. Mit Ausnahme des UE „Fatigue“ blieb der Anteil der einzelnen UEs nach Ablauf der 60 Monate nach Studienbeginn im Vergleich zum Zeitpunkt von 48 Monaten nach Studienbeginn unverändert.

In der Hauptanalyse des historischen Vergleichs (CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 48 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Sonidegib gegenüber Vismodegib in den Endpunkten SUE Muskelspasmen und Gewichtsverlust, die sämtlich als nicht dramatisch zu werten ist. Die Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs

(CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 60 Monate nach Studienbeginn vs. SHH4476g (ERIVANCE) Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn) bestätigt diese Effekte.

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 erwachsene Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen, wurden der doppelblinden, randomisierten, adaptiven, multizentrischen, nicht-vergleichenden Phase II-Studie CLDE225A2201 (BOLT) entnommen. Die berücksichtigte Studie CLDE225A2201 (BOLT) entspricht gemäß VerfO des G-BA dem Evidenzgrad Ib (randomisierte klinische Studien) (G-BA 2017b).

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der ZVT Vismodegib oder BSC (G-BA 2017a) wurden in einer bibliographischen Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin und einer Studienregisterrecherche erhoben und im Dossier dargestellt. Die Suche wurde, wie vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2017-B-154 zur Festlegung der ZVT gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vorgegeben, „nicht auf die ausgewählte(n) Vergleichstherapie(n) eingeschränkt“ (G-BA 2017a). Darüber hinaus wurde hinsichtlich des zu suchenden Studientyps solange nicht eingeschränkt, bis Quellen der höchst verfügbaren Evidenzstufe gefunden wurden.

Aufgrund des Designs der Zulassungsstudie für Sonidegib (BOLT-Studie) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der ZVT wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf diesem historischen Vergleich, dessen Aussagekraft limitiert ist. Für den historischen Vergleich von Sonidegib mit der gewählten ZVT Vismodegib wurde die Evidenz für die Zielpopulation adäquat aufbereitet. Es wurde auf die Langzeitdaten mit dem größten Beobachtungszeitraum zurückgegriffen, um eine bestmögliche Einschätzung der Behandlungseffekte zu gewährleisten. Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses

der Patienten in die Studien. Wie in den Tabellen Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich. Für den Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) waren ausschließlich Auswertungen der Prüfarztbewertung öffentlich verfügbar, weshalb der historische Vergleich die Ergebnisse der Prüfarztbewertung zeigt. Neben dem pEAS wurden die Ergebnisse beider Datenschnitte auch auf Basis des FAS dargestellt. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt.

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie CLDE225A2201 (BOLT) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, adaptive, multizentrische, nicht-vergleichende Phase II-Studie. Die Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (siehe Abschnitt 4.2.4, Abschnitt 4.2.5.1, Anhang 4-E und Anhang 4-F).

Die Auswertungen wurden basierend auf dem ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

Validität der Endpunkte

In den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

Mortalität

- OS

Mortalität / Morbidität

- PFS

Morbidität:

- ORR
- DoR
- TTR

- EORTC QLQ-C30 – Symptome
- EORTC QLQ-HN35

HRQoL

- EORTC QLQ-C30 – Lebensqualität
- SF-36

Nebenwirkungen

- Sicherheitsrelevante Endpunkte

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS ermöglicht eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts Verlängerung des Überlebens (gemäß AM-NutzenV (BMJV 2017)). Damit ist der Endpunkt patientenrelevant. Das OS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt (BMJV 2012). Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurden die Auswertungen für den patientenrelevanten Endpunkt OS basierend auf dem pEAS dargestellt. Auswertungen des FAS wurden unterstützend als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung des Endpunktes eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den Endpunkt OS ist hoch.

Darüber hinaus wurde für diesen Endpunkt ein historischer Vergleich gerechnet. Für den Vergleich wurden für OS die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib (BOLT) und Vismodegib (ERIVANCE) verwendet, um relative Risiken und Odds Ratios mit 95 %-KI für den Vergleich zu berechnen. Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Metaanalysen berechnet.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden sowie dem aktuellen Stand der Erkenntnis ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt und ein relevantes Maß des Nutzens bei Patienten mit laBCC. Die Validität des Endpunkts PFS ist gegeben (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurde der patientenrelevante Endpunkt PFS, welcher auf einer Bewertung des Tumoransprechens basiert, auf geeignete Weise, basierend

auf den mRECIST-Kriterien, durch ein IRC ausgewertet. Zusätzlich wurden für diesen Endpunkt die Ergebnisse der Prüfarztbewertungen auf Basis der mRECIST-Kriterien für pEAS und auf Basis der RECIST 1.1-Kriterien für pEAS und FAS als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung des Endpunktes eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den Endpunkt PFS ist hoch.

Darüber hinaus wurde für diesen Endpunkt ein historischer Vergleich gerechnet. Für den Vergleich wurden für PFS die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib (BOLT) und Vismodegib (ERIVANCE) verwendet, um relative Risiken und Odds Ratios mit 95 %-KI für den Vergleich zu berechnen. Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Metaanalysen berechnet.

Objektive Ansprechrate (ORR)

ORR wurde in der Studie CLDE225A2201 (BOLT) in geeigneter Weise operationalisiert, erhoben und bewertet und ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des G-BA als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurde der patientenrelevante Endpunkt ORR, welcher auf einer Bewertung des Tumoransprechens basiert, auf geeignete Weise, basierend auf den mRECIST-Kriterien, durch ein IRC für pEAS ausgewertet. Zusätzlich wurden für diesen Endpunkt die Ergebnisse der Prüfarztbewertungen auf Basis der mRECIST-Kriterien für pEAS und auf Basis der RECIST 1.1-Kriterien für pEAS und FAS als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung des Endpunktes eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den Endpunkt ORR ist hoch.

Darüber hinaus wurde für diesen Endpunkt ein historischer Vergleich gerechnet. Für den Vergleich wurden für ORR die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib (BOLT) und Vismodegib (ERIVANCE) verwendet, um relative Risiken und Odds Ratios mit 95 %-KI für den Vergleich zu berechnen. Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Metaanalysen berechnet.

Dauer des Gesamtansprechens (DoR)

Die DoR ist ein Maß für den Zeitraum, den das Ansprechen (OR) auf eine Therapie mit Sonidegib anhält. Da es sich beim OR um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist auch der Endpunkt DoR von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Validität der DoR ist als gegeben anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurde der patientenrelevante Endpunkt DoR, welcher auf einer Bewertung des Tumoransprechens basiert, auf geeignete Weise, basierend auf den mRECIST-Kriterien, durch ein IRC ausgewertet. Zusätzlich wurden für diesen Endpunkt die Ergebnisse der Prüfarztbewertungen auf Basis der mRECIST-Kriterien für pEAS und auf Basis der RECIST 1.1-Kriterien für pEAS und FAS als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung des Endpunktes eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DoR wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den Endpunkt DoR ist hoch.

Für den Endpunkt DoR lagen in der Studie für Vismodegib (ERIVANCE) nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein historischer Vergleich gerechnet.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR)

Die TTR ist ein Maß für den Zeitraum bis zum Ansprechen (OR) auf eine Therapie mit Sonidegib. Da es sich beim OR um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist auch der Endpunkt DoR von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Validität der TTR ist als gegeben anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurde der patientenrelevante Endpunkt TTR, welcher auf einer Bewertung des Tumoransprechens basiert, auf geeignete Weise, basierend auf den mRECIST-Kriterien, durch ein IRC ausgewertet. Zusätzlich wurden für diesen Endpunkt die Ergebnisse der Prüfarztbewertungen auf Basis der mRECIST-Kriterien für pEAS und auf Basis der RECIST 1.1-Kriterien für pEAS und FAS als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung des Endpunktes eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den Endpunkt TTR ist hoch.

Für den Endpunkt TTR lagen in der Studie für Vismodegib (ERIVANCE) nur die medianen Zeiten bis zum Ereignis vor, nicht aber die Ereignisraten. Daher wurde kein Vergleich gerechnet.

Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

In der BOLT-Studie wurde Morbidität (Erfassung von Sympromen) und die HRQoL unter anderem mittels PRO untersucht. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln (EMA 2016), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (G-BA 2012, 2015a, 2015b). Die Validität der PRO ist als gegeben anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Hauptanalyse des vorliegenden Dossiers wurden die Auswertungen für die patientenrelevanten PRO basierend auf dem pEAS dargestellt. Auswertungen des FAS wurden unterstützend als Sensitivitätsanalyse gezeigt.

Die Rücklaufquoten für die PRO-Fragebögen lagen durchgehend bei > 70 %. Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung der PRO eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die PRO wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die PRO ist hoch.

Für die PRO lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor. Für Vismodegib wurde in der Studie ERIVANCE der Fragebogen SF-36 in der Standardversion verwendet. In der BOLT-Studie wurde dagegen der SF-36 für den akuten Zeitraum (eine Woche statt vier Wochen) verwendet. Die Ergebnisse sind daher nicht vergleichbar. Ein historischer Vergleich wurde daher nicht berechnet.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Da sich unerwünschte Ereignisse (UE) direkt auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken, werden sie gemäß VerfO des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant bewertet (BMJV 2017; G-BA 2017b). Die Validität der sicherheitsrelevanten Endpunkte ist als gegeben anzusehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte wurde das SAS herangezogen.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Auswertung eingehalten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die sicherheitsrelevanten Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die ist hoch.

Darüber hinaus wurde ein historischer Vergleich gerechnet. Für den Vergleich wurden die Ereignisraten mit vergleichbarer Nachbeobachtungszeit aus den Studien für Sonidegib (BOLT) und Vismodegib (ERIVANCE) verwendet, um relative Risiken und Odds Ratios mit 95 %-KI für den Vergleich zu berechnen. Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurden keine Metaanalysen berechnet.

Zusammenfassung

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf patientenrelevanten Endpunkten. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und vom G-BA akzeptiert (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der limitierten Aussagekraft des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der BOLT-Studie beobachteten Effekte gegenüber der ZVT Vismodegib. Hinsichtlich der Aussagesicherheit kann somit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib bei Erwachsenen mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen, erfolgte auf Basis der Studie CLDE225A2201 (BOLT). Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT Vismodegib wurden die Ergebnisse des historischen Vergleichs herangezogen. Die Klassifikation des Ausmaßes des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte erfolgte anhand der Methodik des IQWiG Methodenpapiers 5.0 (IQWiG 2017).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Grundlage der Hauptanalyse des historischen Vergleichs zwischen Sonidegib (BOLT) und der ZVT Vismodegib (ERIVANCE) zusammengefasst.

Tabelle 4-171: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE auf Basis der primären Analyse des historischen indirekten Vergleichs

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit[a]	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	0,37 [0,14; 0,97] 8 % vs. 21 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering.
Mortalität / Morbidität		
PFS	0,90 [0,64; 1,26] 48 % vs. 54 %	Kein Zusatznutzen belegt.
Morbidität		
ORR	1,03 [0,78; 1,36] 62 % vs. 60 %	Kein Zusatznutzen belegt.
CRR	0,86 [0,50; 1,47] 27 % vs. 32 %	Kein Zusatznutzen belegt.
PRR	1,22 [0,73; 2,03] 35 % vs. 29 %	Kein Zusatznutzen belegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nicht zutreffend[b]	-	-
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
UE	0,97 [0,92; 1,02] 97 % vs. 100 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	0,50 [0,28; 0,88] 20 % vs. 39 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Therapieabbruch wegen UE	1,20 [0,70; 2,05] 30 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	0,78 [0,56; 1,07] 47 % vs. 61 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Fatale UE (CTCAE Grad 5)	0,15 [0,02; 1,22] 2 % vs. 10 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Muskelspasmen	0,77 [0,59; 0,99] 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Alopezie	0,78 [0,58; 1,04] 52 % vs. 66 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Dysgeusie	0,95 [0,67; 1,35] 47 % vs. 49 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit[a]	**Ableitung des Ausmaßes**
Amenorrhoe	0,54 [0,05; 5,79] 2 % vs. 3 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Nausea	1,17 [0,74; 1,85] 38 % vs. 32 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Diarrhoe	1,02 [0,59; 1,77] 27 % vs. 27 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Obstipation	0,50 [0,20; 1,23] 9 % vs. 18 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Erbrechen	0,78 [0,34; 1,82] 12 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verminderter Appetit	0,72 [0,37; 1,37] 18 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Gewichtsverlust	0,58 [0,38; 0,87] 32 % vs. 55 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Fatigue	0,66 [0,42; 1,05] 29 % vs. 44 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Husten	0,68 [0,28; 1,66] 11 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

Quelle: Roche Pharma AG 2016, Sun Pharmaceuticals 2017a, 2017c

a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)

b: für die PRO lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRR: komplette Ansprechrate (Complete Response Rate); DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HN35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome); PRR: Teilweise Ansprechrate (Partial Response Rate); RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-172: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen gering: • OS • SUE • Muskelspasmen • Gewichtsverlust	-
Quelle: Roche Pharma AG 2016, Sun Pharmaceuticals 2017a, 2017c SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Dimension Mortalität zeigte sich auf Basis des historischen Vergleichs eine statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt OS bei Patienten unter Sonidegib Behandlung im Vergleich mit Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden (RR 0,37; 95 %-KI [0,14; 0,97]) und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

In der Dimension Morbidität konnte auf Basis des historischen Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib (BOLT) und der ZVT Vismodegib (ERIVANCE) beobachtet werden. Es zeigten sich numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile zu Gunsten von Sonidegib. Ein Zusatznutzen in der Dimension Morbidität gilt somit als nicht belegt.

In der Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkt SUE (RR 0,50; 95 %-KI [0,28; 0,88]), Muskelspasmen (RR 0,77; 95 %-KI [0,59; 0,99]) und Gewichtsverlust (RR 0,58; 95 %-KI [0,38; 0,87]) zeigte sich in der betrachteten Population der Patienten mit laBCC eine statistisch signifikante Verbesserung des Nebenwirkungsprofils und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen. Die Einschätzung eines verbesserten Nebenwirkungsprofils im Sinne von Verringerung der Nebenwirkungen von Sonidegib im Vergleich zu Vismodegib wird unterstützt durch numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile in den sicherheitsrelevanten Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR 0,78; 95 %-KI [0,56; 1,07]), fatale UE (CTCAE Grad 5) (RR 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,22]), Alopezie (RR 0,78; 95 %-KI [0,58; 1,04]), Obstipation (RR 0,50; 95 %-KI [0,20; 1,23]); verminderter Appetit (RR 0,72; 95 %-KI [0,37; 1,37]) und Fatigue (RR 0,68; 95 %-KI [0,28; 1,66]).

Zusammenfassend ergibt sich für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile in der Dimension Mortalität und der Verringerung von Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen.

Die Endpunkte ORR, UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE mit CTCAE Grad 3 und 4 lagen für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) als Ereignisraten vor, sodass Subgruppenanalysen berechnet werden konnten.

Subgruppenanalysen zum historischen Vergleich wurden für die in Tabelle 4-15: aufgeführten Merkmale und Subgruppen durchgeführt.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich signifikante Vorteile für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib im Endpunkt SUE in den Subgruppen nach Männern und in Patienten mit ECOG PS 0. Eine Modifikation des Behandlungseffektes wird aufgrund der geringen Fallzahl der Subgruppen als nicht wahrscheinlich eingestuft.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CLDE225A2201 (BOLT) ist eine multizentrische Studie, die in weltweit 58 Studienzentren in zwölf Ländern durchgeführt wurde. Der Prozentsatz aller laBCC-Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, lag bei 95,2 % im 200 mg Sonidegib-Arm im pEAS und 89,4 % im FAS.

Die Ergebnisse der Studie CLDE225A2201 (BOLT) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer überlegenen Verträglichkeit sowie verbesserter Wirksamkeit bei flexiblerer Steuerbarkeit aufgrund eines differenzierten pharmakokinetischen Profils.

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
Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurde kein adjustierter 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.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie für Sonidegib (BOLT-Studie) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der ZVT wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT Vismodegib beruht auf diesem historischen Vergleich. Zur Identifizierung von Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten in der untersuchten Indikation wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3). Berücksichtigt wurden nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA 2017a) Studien mit Vismodegib.

Durch die systematische Literaturrecherche wurde die Studie Studie SHH4476g (ERIVANCE) als geeignete Vergleichsstudie für die BOLT-Studie identifiziert. Außer der ERIVANCE Studie kommt im Hinblick auf die Vergleichbarkeit des Studiendesigns einzig die Studie STEVIE als für einen historischen Vergleich mit der BOLT-Studie in Frage. Da die Studien STEVIE und BOLT bezüglich der Datenschnitte weniger kompatibel sind als ERIVANCE und BOLT, wurde die Studie STEVIE nicht für den historischen Vergleich berücksichtigt.

Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Datenschnitte der Studie CLDE225A2201 (BOLT) verwendet, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) lagen. Als Referenz diente der Monat nach Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studien. Wie in den Tabellen Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt, eigneten sich die Datenschnitte zu Monat 48 (10. Juli 2015, pEAS, Hauptanalyse des historischen Vergleichs) und Monat 60 (8. Juli 2016, pEAS, Sensitivitätsanalyse des historischen Vergleichs) nach Studienbeginn der Studie CLDE225A2201 (BOLT) und der Datenschnitt zu Monat 51 (30. Mai 2013) nach Studienbeginn der Studie SHH4476g (ERIVANCE) für den historischen Vergleich. Die Studienpopulationen und Design der Studien waren vergleichbar (Tabelle 4-50).

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten aus dem historischen Vergleich eignen sich somit zur validen Beurteilung der Therapieeffekte und Herleitung des Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib.

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[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) 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[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, da die präsentierten Endpunkte patientenrelevant sind.

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *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).

Tabelle 4-174: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Zusatzanalysen	Publikationen
CLDE225A2201 (BOLT) NCT01327053 EudraCT 2010-022629-14	(ClinicalTrialsGOV 2017; Pharmnet. Bund 0000b; WHO ICTRP 2017a)	(Sun Pharmaceuticals 2017a)	(Sun Pharmaceuticals 2017c)	(Dummer 2016; Lear 2017; Migden 2015; Wahid 2017)
SHH4476g (ERIVANCE) NCT00833417 EudraCT 2010-022629-14	(ClinicalTrialsGOV 2015; EU-Clinical Trials Register 0000; Pharmnet. Bund 0000a; WHO ICTRP 2014, 2017b)	-	(Roche Pharma AG 2016)	(Sekulic 2012; Sekulic 2015; Sekulic 2017)

4.7 Referenzliste

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Bjordal K., Graeff A. de, Fayers P. M. et al. 2000. *A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 36 (14), S. 1796–1807.
3. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2012. *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V).* Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/, abgerufen am: 21.09.2017.
4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).* Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html, abgerufen am: 20.09.2017.

5. Bunevicius A. 2017. *Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study*. Health and quality of life outcomes 15 (1), S. 92.

6. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / SHH4476g GO01541*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417, abgerufen am: 15.12.2015.

7. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / CLDE225A2201 2010-022629-14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327053, abgerufen am: 15.12.2017.

8. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2010. *Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel*: *Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf, abgerufen am: 221.09.2017.

10. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2016. *The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma.* Journal of the American Academy of Dermatology 75 (1), S. 113-125.e5.

11. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.

12. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.* IQWiG Herbst-Symposium 2012 107 (2), S. 120–128.

13. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PIVOTAL PHASE II, MULTICENTER, SINGLE ARM, TWO-COHORT TRIAL EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GDC-0449 IN PATIENTS WITH ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA*: *2008-004945-27 / SHH4476g*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27, abgerufen am: 15.12.2017.

14. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 21.09.2017.

15. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3, abgerufen am: 21.09.2017.

16. European Medicines Agency (EMA) 2012c. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3, abgerufen am: 21.09.2017.

17. European Medicines Agency (EMA) 2015. *EPAR: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*: *Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 27.07.2017.

18. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3, abgerufen am: 19.09.2017.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO*: *Wirkstoff: Ruxolitinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf?, abgerufen am: 22.09.2017.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)*: *Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib vom 7. März 2013*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf, abgerufen am: 22.09.2017.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)*: *Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf, abgerufen am: 03.12.2017.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)*: *Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab*. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf, abgerufen am: 03.12.2017.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib*: *Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.07.2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-154*. Data on file.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *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 17. August 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2 in Kraft getreten am 28. November 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, abgerufen am: 13.02.2018.
26. Griebsch I., Palmer M., Fayers P. M. et al. 2014. *Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib.* BMJ open 4 (10), S. e005762.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, abgerufen am: 22.09.2017.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden*: *Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 21.09.2017.
29. Kosinski M., Zhao S. Z., Dedhiya S. et al. 2000. *Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis.* Arthritis and rheumatism 43 (7), S. 1478–1487.
30. Lear J. T., Migden M. R., Lewis K. D. et al. 2017. *Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study.* J Eur Acad Dermatol Venereol Epub ahead of print, S. 1–25.
31. Lencioni R. und Llovet J. M. 2010. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma.* Seminars in liver disease 30 (1), S. 52–60.
32. Mehta J., Joulain F., Hageman K. et al. 2012. *Need for Patient Reported Outcomes (PRO) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).* Blood 120 (21), S. 4704.
33. Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2015. *Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a*

multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. The Lancet. Oncology 16 (6), S. 716–728.

34. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S. e1-37.
35. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
36. Pharmnet. Bund und Genentech I. 0000a. *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*: *2008-004945-27*. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/, abgerufen am: 15.12.2017.
37. Pharmnet. Bund und Novartis Pharma Services,A. G. 0000b. *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*: *2010-022629-14*. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/, abgerufen am: 15.12.2017.
38. Roche Pharma AG 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vismodegib (Erivedge®)*: *Modul 4 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12_Modul4A_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 03.12.2017.
39. Roche Pharma AG 2017. *Fachinformation Erivedge®*: *Stand April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 24.07.2017.
40. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics 1 (2), S. 100–107.
41. Sekulic A., Migden M. R., Basset-Seguin N. et al. 2017. *Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study.* BMC cancer 17 (1), S. 332.
42. Sekulic A., Migden M. R., Lewis K. et al. 2015. *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 72 (6), S. 1021-1026.e8.
43. Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. et al. 2012. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma.* The New England journal of medicine 366 (23), S. 2171–2179.
44. Sherman A. C., Simonton S., Adams D. C. et al. 2000. *Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35).* Archives of otolaryngology--head & neck surgery 126 (4), S. 459–467.

45. Shikiar R., Willian M. K., Okun M. M. et al. 2006. *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 4, S. 71.

46. Sun Pharmaceuticals 2016. *Protocol (Amendment 9) CLDE225A2201 (BOLT): 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*. Data on file.

47. Sun Pharmaceuticals 2017a. *Full Clinical Study Report CLDE225A2201 (BOLT): 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 (BOLT): 42-month analysis*. Data on file.

48. Sun Pharmaceuticals 2017b. *mRECIST im Vergleich mit RECIST 1.1: Kriterien für die Bewertung der kompletten und partiellen Remission*. Data on file.

49. Sun Pharmaceuticals 2017c. *Zusatzanalysen BOLT und ERIVANCE sowie historischer Vergleich*. Data on file.

50. Sun Pharmaceuticals 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.

51. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A. et al. 2000. *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 92 (3), S. 205–216.

52. Wahid M., Jawed A., Dar S. A. et al. 2017. *Differential pharmacology and clinical utility of sonidegib in advanced basal cell carcinoma.* OncoTargets and therapy 10, S. 515–520.

53. Ware J. E., Jr. 2000. *SF-36 Health Survey Update.* Spine 25 (24), S. 3130–3139.

54. Ware J. E., Jr. und Sherbourne C. D. 1992. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36)*: *I. Conceptual framework and item selection.* Medical care 30 (6), S. 473–483.

55. WHO ICTRP 2014. *To test whether the experimental drug GDC-0449 is safe and effective for advanced basal cell carcinoma*: *EUCTR2008-004945-27-BE / SHH4476g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004945-27-BE, abgerufen am: 15.12.2017.

56. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 0220120066 P30CA072720 071108*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694589, abgerufen am: 15.12.2017.

57. WHO ICTRP 2017a. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / 2010-022629-14 CLDE225A2201*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327053, abgerufen am: 15.12.2017.

58. WHO ICTRP 2017b. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / GO01541 SHH4476g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833417, abgerufen am: 15.12.2017.

59. Wong C. S. M., Strange R. C. und Lear J. T. 2003. *Basal cell carcinoma.* BMJ (Clinical research ed.) 327 (7418), S. 794–798.

60. Wong S. S.-L. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc 94 (4), S. 451–455.

61. Zikos E., Ediebah D. E. und Coens C. 2012. *The Added Clinical Value Of Health-Related Quality Of Life Research: Major Outcomes Of The Pooled Analysis Of Phase III Randomised Clinical Trials*. Verfügbar unter: http://groups.eortc.be/probe/sites/default/files/EZI_ISOQOL_ID3051.pdf, abgerufen am: 22.09.2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-175: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 Week 03	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp basal cell carcinoma/	24.845
2	exp basal cell carcinoma cell/	26
3	exp cornea rodent ulcer/	279
4	exp cornea ulcer/	7.171
5	exp basal cell nevus syndrome/	2.352
6	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	34.516
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	41.576
8	placebo.mp.	407.808
9	random*.tw.	1.256.151
10	double-blind*.tw.	184.944
11	8 or 9 or 10	1.498.935
12	exp sonidegib/	495
13	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or 24775005 or 956697-53-3 or 956697533 or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	622
14	12 or 13	622

15	7 and 11 and 14	58
16	remove duplicates from 15	58

Tabelle 4-176: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	17.517
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	1.309
3	exp Corneal Ulcer/	5.434
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	25.667
5	1 or 2 or 3 or 4	31.067
6	placebo.mp.	214.387
7	randomized.mp.	807.831
8	randomized controlled trial.pt.	516.544
9	6 or 7 or 8	870.758
10	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	142
11	5 and 9 and 10	12
12	remove duplicates from 11	9

Tabelle 4-177: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	231
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	5
3	exp Corneal Ulcer/	126
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	695
5	1 or 2 or 3 or 4	821
6	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	33
7	5 and 6	23
8	remove duplicates from 7	23

Tabelle 4-178: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	2005 to January 10, 2018	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	39
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	1
3	1 and 2	1

Tabelle 4-179: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club

Datenbankname	EBM Reviews – ACP Journal Club	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1991 to December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	13
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Tabelle 4-180: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects

Datenbankname	EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1st Quarter 2016	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	18
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-181: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 Week 03	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp basal cell carcinoma/	24.845
2	exp basal cell carcinoma cell/	26
3	exp cornea rodent ulcer/	279
4	exp cornea ulcer/	7.171
5	exp basal cell nevus syndrome/	2.352
6	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	34.516
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	41.576
8	exp sonidegib/	495
9	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or 24775005 or 956697-53-3 or 956697533 or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	622
10	8 or 9	622
11	7 and 10	286
12	remove duplicates from 11	283

Tabelle 4-182: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	17.517
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	1.309
3	exp Corneal Ulcer/	5.434
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	25.922
5	1 or 2 or 3 or 4	31.322
6	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	153
7	5 and 6	80
8	remove duplicates from 7	65

Tabelle 4-183: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	231
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	5
3	exp Corneal Ulcer/	126
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	695
5	1 or 2 or 3 or 4	821
6	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	33
7	5 and 6	23
8	remove duplicates from 7	23

Tabelle 4-184: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	2005 to January 10, 2018	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	39
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	1
3	1 and 2	1

Tabelle 4-185: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club

Datenbankname	EBM Reviews – ACP Journal Club	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1991 to December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	13
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Tabelle 4-186: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects

Datenbankname	EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1st Quarter 2016	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	18
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Sonidegib

Tabelle 4-187: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 Week 03	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp basal cell carcinoma/	24.845
2	exp basal cell carcinoma cell/	26
3	exp cornea rodent ulcer/	279
4	exp cornea ulcer/	7.171
5	exp basal cell nevus syndrome/	2.352
6	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	34.516
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	41.576
8	exp sonidegib/	495
9	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or 24775005 or 956697-53-3 or 956697533 or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	622
10	8 or 9	622
11	7 and 10	286
12	remove duplicates from 11	283

Tabelle 4-188: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	17.517
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	1.309
3	exp Corneal Ulcer/	5.434
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	25.922
5	1 or 2 or 3 or 4	31.322
6	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	153
7	5 and 6	80
8	remove duplicates from 7	65

Tabelle 4-189: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	231
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	5
3	exp Corneal Ulcer/	126
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	695
5	1 or 2 or 3 or 4	821
6	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	33
7	5 and 6	23
8	remove duplicates from 7	23

Tabelle 4-190: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	2005 to January 10, 2018	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	39
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	1
3	1 and 2	1

Tabelle 4-191: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ACP Journal Club

Datenbankname	EBM Reviews – ACP Journal Club	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1991 to December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	13
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Tabelle 4-192: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Database of Abstracts of Reviews of Effects

Datenbankname	EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1st Quarter 2016	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	18
2	(sonidegib* or erismodegib or lde 225 or lde225 or nvp lde 225 or nvp lde225 or odomzo or sonidegib phosphate* or sonidegibum or sonidegibum diphosphatum or sonidegibdiphosphat* or "24775005" or 956697-53-3 or "956697533" or 956697?53?3 or nvp?lde?225 or 0RLU3VTK5M or S2151?Selleck).mp.	0
3	1 and 2	0

Suche nach Studien mit der ZVT Vismodegib oder BSC

Tabelle 4-193: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 Week 03	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp basal cell carcinoma/	24.845
2	exp basal cell carcinoma cell/	26
3	exp cornea rodent ulcer/	279
4	exp cornea ulcer/	7.171

5	exp basal cell nevus syndrome/	2.352
6	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	34.516
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	41.576
8	exp vismodegib/	1.429
9	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	1.743
10	exp palliative therapy/ or exp terminal care/ or exp hospice care/	135.571
11	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	1.101.090
12	8 or 9 or 10 or 11	1.143.365
13	7 and 12	2.696
14	remove duplicates from 13	2.661

Tabelle 4-194: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	17.517
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	1.309
3	exp Corneal Ulcer/	5.434
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	25.922
5	1 or 2 or 3 or 4	31.322
6	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	670
7	exp Terminal Care/ or exp Palliative Care/ or exp Hospice Care/	94.362
8	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	728.069
9	6 or 7 or 8	765.813
10	5 and 9	1.342
11	remove duplicates from 10	1.218

Tabelle 4-195: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Basal Cell/	231
2	exp Basal Cell Nevus Syndrome/	5
3	exp Corneal Ulcer/	126
4	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	695
5	1 or 2 or 3 or 4	821
6	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	58
7	exp Palliative Care/ or exp "Hospice and Palliative Care Nursing"/ or exp Terminal Care/	1.601
8	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	65.893
9	6 or 7 or 8	66.144
10	5 and 9	111
11	remove duplicates from 10	109

Tabelle 4-196: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	2005 to December 10, 2018	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	39
2	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	1
3	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	6.962
4	2 or 3	6.962
5	1 and 4	32

Tabelle 4-197: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in ACP Journal Club

Datenbankname	EBM Reviews – ACP Journal Club	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1991 to December 2017	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	13
2	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	0
3	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	1.638
4	2 or 3	1.638
5	1 and 4	5

Tabelle 4-198: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC in Database of Abstracts of Reviews of Effects

Datenbankname	EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2018	
Zeitsegment	1st Quarter 2016	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(laBCC or locally advanced BCC or mBCC or metast* BCC or aBCC or advanced BCC or NBCCS or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((local* advanced or metast* or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or ((basal cell or basal-cell or basalcell) and nevus syndrome) or (nevoid and (((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*)) or bcc) and syndrome) or (multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumour* or tumor*) and syndrome) or ((Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz) and syndrome) or ((ulcus or ul*er or epitheliom* or basaliom*) and terebran*) or (rodent and (ul*er or ul*us)) or basaliom*).mp.	18
2	(vismodegib* or "gdc 0449" or gdc0449 or gdc-0449 or 879085-55-9 or "879085559" or 879085?55?9 or erivedge or HhAntag 691 or HhAntag691 or HhAntag-691 or vismodegibum or RG 3616 or RG3616 or RG-3616 or R 3616 or R3616 or R-3616 or HSDB 8130 or HSDB8130 or HSDB-8130 or NSC 747691 or NSC747691 or NSC-747691 or S1082?Selleck or "223705421" or "24776445" or MLS006012035).mp.	1
3	(BSC or best-supportive-care or ((optim* or rescu* or symptomat* or palliat* or best or best supportive or best-supportive) and (care* or treatment* or therap*))).mp.	2.979
4	2 or 3	2.980
5	1 and 4	3

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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-199: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	38

Tabelle 4-200: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	41

Tabelle 4-201: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	5

Tabelle 4-202: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie (1)	?sonidegib? [Active substance] ODER ?erismodegib? [Active substance] ODER ?lde?225? [Active substance] ODER ?lde?225? [Product name/code] ODER ?odomzo? [Product name/code] ODER ?sonidegib?phosphate? [Active substance] ODER ?sonidegibum? [Active substance] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Active substance] ODER ?24775005? [Active substance]
Trefffer	5
Suchstrategie (2)	?956697?53?3? [Active substance] ODER ?0RLU3VTK5M? [Active substance] ODER ?S2151? [Active substance] ODER ?sonidegib? [Title] ODER ?erismodegib? [Title] ODER ?lde?225? [Title] ODER ?odomzo? [Title] ODER ?sonidegib?phosphate? [Title] ODER ?sonidegibum? [Title]
Treffer	5
Suchstrategie (3)	?sonidegibdiphosphate? [Title] ODER ?24775005? [Title] ODER ?956697?53?3? [Title] ODER ?0RLU3VTK5M? [Title] ODER ?S2151? [Title] ?sonidegib? [Textfelder] ODER ?erismodegib? [Textfelder] ODER ?lde?225? [Textfelder] ODER ?odomzo? [Textfelder]
Treffer	5
Suchstrategie (4)	?sonidegib?phosphate? [Textfelder] ODER ?sonidegibum? [Textfelder] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Textfelder] ODER ?24775005? [Textfelder] ODER ?956697?53?3? [Textfelder] ODER ?0RLU3VTK5M? [Textfelder] ODER ?S2151? [Textfelder]
Treffer	0
Ttreffer (1-4) nach Ausschluss der Duplikate	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-203: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	38

Tabelle 4-204: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	41

Tabelle 4-205: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	5

Tabelle 4-206: Suchstrategie für nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie (1)	?sonidegib? [Active substance] ODER ?erismodegib? [Active substance] ODER ?lde?225? [Active substance] ODER ?lde?225? [Product name/code] ODER ?odomzo? [Product name/code] ODER ?sonidegib?phosphate? [Active substance] ODER ?sonidegibum? [Active substance] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Active substance] ODER ?24775005? [Active substance]
Trefffer	5
Suchstrategie (2)	?956697?53?3? [Active substance] ODER ?0RLU3VTK5M? [Active substance] ODER ?S2151? [Active substance] ODER ?sonidegib? [Title] ODER ?erismodegib? [Title] ODER ?lde?225? [Title] ODER ?odomzo? [Title] ODER ?sonidegib?phosphate? [Title] ODER ?sonidegibum? [Title]
Treffer	5
Suchstrategie (3)	?sonidegibdiphosphate? [Title] ODER ?24775005? [Title] ODER ?956697?53?3? [Title] ODER ?0RLU3VTK5M? [Title] ODER ?S2151? [Title] ?sonidegib? [Textfelder] ODER ?erismodegib? [Textfelder] ODER ?lde?225? [Textfelder] ODER ?odomzo? [Textfelder]
Treffer	5
Suchstrategie (4)	?sonidegib?phosphate? [Textfelder] ODER ?sonidegibum? [Textfelder] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Textfelder] ODER ?24775005? [Textfelder] ODER ?956697?53?3? [Textfelder] ODER ?0RLU3VTK5M? [Textfelder] ODER ?S2151? [Textfelder]
Treffer	0
Ttreffer (1-4) nach Ausschluss der Duplikate	5

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Sonidegib

Tabelle 4-207: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	38

Tabelle 4-208: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	41

Tabelle 4-209: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie	sonidegib OR erismodegib OR lde 225 OR lde225 OR nvp lde 225 OR nvp lde225 OR odomzo OR sonidegib phosphate OR sonidegibum OR sonidegibum diphosphatum OR sonidegibdiphosphate OR 24775005 OR 956697-53-3 OR 956697533 OR 0RLU3VTK5M OR S2151
Treffer	5

Tabelle 4-210: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.12.2017
Suchstrategie (1)	?sonidegib? [Active substance] ODER ?erismodegib? [Active substance] ODER ?lde?225? [Active substance] ODER ?lde?225? [Product name/code] ODER ?odomzo? [Product name/code] ODER ?sonidegib?phosphate? [Active substance] ODER ?sonidegibum? [Active substance] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Active substance] ODER ?24775005? [Active substance]
Trefffer	5
Suchstrategie (2)	?956697?53?3? [Active substance] ODER ?0RLU3VTK5M? [Active substance] ODER ?S2151? [Active substance] ODER ?sonidegib? [Title] ODER ?erismodegib? [Title] ODER ?lde?225? [Title] ODER ?odomzo? [Title] ODER ?sonidegib?phosphate? [Title] ODER ?sonidegibum? [Title]
Treffer	5
Suchstrategie (3)	?sonidegibdiphosphate? [Title] ODER ?24775005? [Title] ODER ?956697?53?3? [Title] ODER ?0RLU3VTK5M? [Title] ODER ?S2151? [Title] ?sonidegib? [Textfelder] ODER ?erismodegib? [Textfelder] ODER ?lde?225? [Textfelder] ODER ?odomzo? [Textfelder]
Treffer	5
Suchstrategie (4)	?sonidegib?phosphate? [Textfelder] ODER ?sonidegibum? [Textfelder] ODER ?sonidegibdiphosphate? [Textfelder] ODER ?24775005? [Textfelder] ODER ?956697?53?3? [Textfelder] ODER ?0RLU3VTK5M? [Textfelder] ODER ?S2151? [Textfelder]
Treffer	0
Ttreffer (1-4) nach Ausschluss der Duplikate	5

Suche nach Studien mit der ZVT Vismodegib

Tabelle 4-211: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie	(BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma))) AND (vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449")
Treffer	28

Tabelle 4-212: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITION] 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
Treffer	21

Tabelle 4-213: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie	vismodegib OR erivedge OR RO5450815 OR RG3616 OR RG-3616 OR 879085-55-9 OR GDC0449 OR GDC-0449 OR "GDC 0449"
Treffer	17

Tabelle 4-214: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.12.2017
Suchstrategie (1)	vismodegib? [Title] ODER erivedge [Title] ODER RO5450815 [Title] ODER vismodegib? [Active substance] ODER erivedge [Active substance] ODER RO5450815 [Active substance] ODER vismodegib? [Product name/code] ODER erivedge [Product name/code] ODER RO5450815 [Product name/code]
Trefffer	6
Suchstrategie (2)	RG3616 [Title] ODER RG-3616 [Title] ODER 879085-55-9 [Title] ODER RG3616 [Active substance] ODER RG-3616 [Active substance] ODER 879085-55-9 [Active substance] ODER RG3616 [Product name/code] ODER RG-3616 [Product name/code] ODER 879085-55-9 [Product name/code]
Treffer	0
Suchstrategie (3)	?sonidegibdiphosphate? [Title] ODER ?24775005? [Title] ODER ?956697?53?3? [Title] ODER ?0RLU3VTK5M? [Title] ODER ?S2151? [Title] ?sonidegib? [Textfelder] ODER ?erismodegib? [Textfelder] ODER ?lde?225? [Textfelder] ODER ?odomzo? [Textfelder]
Treffer	5
Suchstrategie (4)	GDC0449 [Title] ODER GDC-0449 [Title] ODER GDC 0449 [Title] ODER GDC0449 [Active substance] ODER GDC-0449 [Active substance] ODER GDC 0449 [Active substance] ODER GDC0449 [Product name/code] ODER GDC-0449 [Product name/code] ODER GDC 0449 [Product name/code]
Treffer	4
Ttreffer (1-4) nach Ausschluss der Duplikate	6

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

Tabelle 4-215: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITION / DISEASE]
Treffer	273

Tabelle 4-216: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR ((basal-cell OR basal cell) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm OR epithelioma)) [CONDITION]
Treffer	237

Tabelle 4-217: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.11.2017
Suchstrategie (1)	BCC
Trefffer	37
Suchstrategie (2)	Basalioma
Treffer	29
Suchstrategie (3)	Basal cell carcinoma
Treffer	225
Treffer (1-3)	291

Tabelle 4-218: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.12.2017
Suchstrategie (1)	BCC [Medical condition] ODER basalioma [Medical condition] ODER basal cell cancer [Medical condition] ODER basal cell carcinoma [Medical condition] ODER basal cell tumour [Medical condition] ODER basal cell tumor [Medical condition] ODER basal cell neoplasm [Medical condition] ODER basal cell epithelioma [Medical condition] ODER Basalzellkarzinom [Medical condition]
Trefffer	8
Suchstrategie (2)	basal-cell cancer [Medical condition] ODER basal-cell carcinoma [Medical condition] ODER basal-cell tumour [Medical condition] ODER basal-cell tumor [Medical condition] ODER basal-cell neoplasm [Medical condition] ODER basal-cell epithelioma [Medical condition]
Treffer	7
Ttreffer (1-4) nach Ausschluss der Duplikate	8

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Sonidegib

Tabelle 4-219: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-9)
1	Danial C., Sarin K. Y., Oro A. E. et al. 2016. *An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 22 (6), S. 1325–1329.	1
2	Odom D., Mladsi D., Purser M. et al. 2017. *A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma.* Journal of skin cancer 2017, S. 1–7.	6
3	Rodon J., Tawbi H. A., Thomas A. L. et al. 2014. *A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 20 (7), S. 1900–1909.	1

Suche nach Studien mit der ZVT Vismodegib oder BSC

Tabelle 4-220: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Vismodegib oder BSC

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-10)
1	Basset-Seguin N., Hauschild A., Kunstfeld R. et al. 2017. *Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 86, S. 334–348.	4
2	Basset-Seguin N., Hauschild, Axel, Grob J.-J. et al. 2015. *Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial.* The Lancet. Oncology 16 (6), S. 729–736.	4
3	Dreno B., Kunstfeld R., Hauschild, Axel et al. 2017. *Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial.* The Lancet. Oncology 18 (3), S. 404–412.	2
4	Hoff D. D. von, LoRusso P. M., Rudin C. M. et al. 2009. *Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma.* The New England journal of medicine 361 (12), S. 1164–1172.	1
5	LoRusso P. M., Rudin C. M., Reddy J. C. 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 (8), S. 2502–2511.	1

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 071108 0220120066 P30CA072720*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694589. Ausschlussgrund 1
2. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / CLDE225X2101 2008-005603-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880308. Ausschlussgrund 1
3. ClinicalTrialsGOV 2014. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-LDE225*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622. Ausschlussgrund 1
4. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Trial to Evaluate the Safety, Local Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LDE225 on Skin Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT00961896 / CLDE225B2203 EudraCT 2008 005506-40*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961896. Ausschlussgrund 2
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral LDE225 in Treatment of Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT01350115 / CLDE225B2209 2010-023819-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350115. Ausschlussgrund 2
6. ClinicalTrialsGOV 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757327. Ausschlussgrund 1
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase I/II Study of LDE225 With Gemcitabine and Nab-paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer*: *NCT02358161 / AMCMEDONC 2013-215 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358161. Ausschlussgrund 1
8. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Safety, Local Tolerability, PK and PD of LDE225 on Sporadic Superficial and Nodular Skin Basal Cell Carcinomas (sBCC)*: *NCT01033019 / CLDE225B2204 2009-013665-26 EudraCT 2009-013665-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033019. Ausschlussgrund 1
9. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*:

NCT01911416 / HCI67198. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911416. Ausschlussgrund 1

10. ClinicalTrialsGOV 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208831. Ausschlussgrund 2
11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / CLDE225X2103 2010-024218-70*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487785. Ausschlussgrund 1
12. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / SAKK 65/12 CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954355. Ausschlussgrund 1
13. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002689. Ausschlussgrund 1
14. ClinicalTrialsGOV 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / CAMN107Y2101 2011-000282-12*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456676. Ausschlussgrund 1
15. ClinicalTrialsGOV 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / CLDE225X2114 2011-005016-28*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576666. Ausschlussgrund 2
16. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826214. Ausschlussgrund 1
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / CLDE225X2104 2010-019348-37*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125800. Ausschlussgrund 1
18. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / CLDE225X2116 2012-004023-20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787552. Ausschlussgrund 1
19. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / CLDE225A2201 2010-022629-14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327053. Ausschlussgrund: 6
20. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708174. Ausschlussgrund 1

21. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / J1402 NA_00091602*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111187. Ausschlussgrund 1

22. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967. Ausschlussgrund 2

23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / MC1389 NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129101. Ausschlussgrund 1

24. ClinicalTrialsGOV 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579929. Ausschlussgrund 1

25. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764776. Ausschlussgrund 1

26. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070691. Ausschlussgrund 2

27. ClinicalTrialsGOV 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 / J1130 NA_00047491*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431794. Ausschlussgrund 1

28. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / 2013-0838 NCI-2014-01455*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138929. Ausschlussgrund 1

29. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151864. Ausschlussgrund 1

30. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485744. Ausschlussgrund 1

31. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 / CLDE225A2112*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769768. Ausschlussgrund 1

32. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086513. Ausschlussgrund 1

33. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / F140214007 (UAB 1357) 000505867*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195973. Ausschlussgrund 1

34. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SKIN0009 SU-09022011-8371 21759*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529450. Ausschlussgrund 2

35. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 / SCRI MM 50*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254551. Ausschlussgrund 1

36. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / SKIN0020 NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303041. Ausschlussgrund 2

37. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / MC128B NCI-2014-00170 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086552. Ausschlussgrund 1

38. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / GEICAM/2012-12 2013-001750-96*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027376. Ausschlussgrund 1

39. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Study on Regenerative Effects of Erythropoitin (LDE) in Burn and Scaled Injuries*: *2006-002886-38 / 0506*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002886-38. Ausschlussgrund 1

40. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2010-020347-12 / CA204004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020347-12. Ausschlussgrund 1

41. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma*: *2010-022445-20 / CA204006*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20. Ausschlussgrund 1

42. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 1

43. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study of LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized*

pancreatic cancer: *2013-002370-51 / 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002370-51. Ausschlussgrund 1

44. Pharmnet. Bund. 0000. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *2010-023819-34*. Ausschlussgrund 2
45. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis*: *2012-004023-20*. Ausschlussgrund 1
46. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II multi-center, open label, randomized study to assess safety and efficacy of two different schedules of oral LDE225 in adult patients with relapsed/refractory or untreated elderly patients with acute leukemia*: *2012-004022-21*. Ausschlussgrund 1
47. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II, multi-center, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of oral LDE225 in patients with Hh-pathway activated relapsed medulloblastoma*: *2012-003066-40*. Ausschlussgrund 1
48. Pharmnet. Bund. 0000. *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*: *2010-022629-14*. Ausschlussgrund: 6
49. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on superficial and nodular sporadic skin basal cell carcinomas*: *EUCTR2009-013665-26-GB / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013665-26-GB. Ausschlussgrund 1
50. WHO ICTRP 2013. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on skin basal cell carcinomas in Gorlin syndrome patients followed by an open label, randomized expansion group to test two different strengths of an improved LDE225 formulation for extended treatment durations - LDE225B2203*: *EUCTR2008-005506-40-AT / CLDE225B2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005506-40-AT. Ausschlussgrund 2
51. WHO ICTRP 2013. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *EUCTR2010-023819-34-DE / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023819-34-DE. Ausschlussgrund 2
52. WHO ICTRP 2013. *LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized pancreatic cancer*: *EUCTR2013-002370-*

51-NL / 2013-002370-51. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002370-51-NL. Ausschlussgrund 1

53. WHO ICTRP 2014. *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*: *EUCTR2012-004113-13-BE / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004113-13-BE. Ausschlussgrund 1
54. WHO ICTRP 2014. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome - ND*: *EUCTR2010-019856-30-IT / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019856-30-IT. Ausschlussgrund 2
55. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 0220120066 P30CA072720 071108*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694589. Ausschlussgrund 1
56. WHO ICTRP 2015. *A randomized study to evaluate the safety and efficacy of the two schedules of LDE225 in patients with acute leukemia*: *EUCTR2012-004022-21-AT / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004022-21-AT. Ausschlussgrund 1
57. WHO ICTRP 2015. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / 2008-005603-26 CLDE225X2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880308. Ausschlussgrund 2
58. WHO ICTRP 2015. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-LDE225*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182622. Ausschlussgrund 1
59. WHO ICTRP 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757327. Ausschlussgrund 1
60. WHO ICTRP 2015. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / 2013-001750-96 GEICAM/2012-12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027376. Ausschlussgrund 1
61. WHO ICTRP 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*: *NCT01911416 / HCI67198*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911416. Ausschlussgrund 1
62. WHO ICTRP 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208831. Ausschlussgrund 2

63. WHO ICTRP 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / 2010-024218-70 CLDE225X2103*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487785. Ausschlussgrund 1

64. WHO ICTRP 2016. *Evaluation of the efficacy and safety of LDE225 in the treatment of patients with advanced or metastatic sarcomas*: *ACTRN12612000533897 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000533897. Ausschlussgrund 1

65. WHO ICTRP 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101 SAKK65/12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954355. Ausschlussgrund 1

66. WHO ICTRP 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / 2011-000282-12 CAMN107Y2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456676. Ausschlussgrund 1

67. WHO ICTRP 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / 2011-005016-28 CLDE225X2114*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576666. Ausschlussgrund 2

68. WHO ICTRP 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / 2010-019348-37 CLDE225X2104*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125800. Ausschlussgrund 1

69. WHO ICTRP 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / 2012-004023-20 CLDE225X2116*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787552. Ausschlussgrund 1

70. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / 2010-022629-14 CLDE225A2201*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327053. Ausschlussgrund 6

71. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708174. Ausschlussgrund 1

72. WHO ICTRP 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / NA_00091602 J1402*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111187. Ausschlussgrund 1

73. WHO ICTRP 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 MC1389 P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129101. Ausschlussgrund 1

74. WHO ICTRP 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579929. Ausschlussgrund 1

75. WHO ICTRP 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764776. Ausschlussgrund 1

76. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070691. Ausschlussgrund 2

77. WHO ICTRP 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 / NA_00047491 J1130*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431794. Ausschlussgrund 1

78. WHO ICTRP 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / NCI-2014-01455 2013-0838*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138929. Ausschlussgrund 1

79. WHO ICTRP 2017. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002689. Ausschlussgrund 1

80. WHO ICTRP 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151864. Ausschlussgrund 1

81. WHO ICTRP 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485744. Ausschlussgrund 1

82. WHO ICTRP 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 / CLDE225A2112*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769768. Ausschlussgrund 1

83. WHO ICTRP 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086513. Ausschlussgrund 1

84. WHO ICTRP 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / 000505867 F140214007(UAB1357)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195973. Ausschlussgrund 1

85. WHO ICTRP 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SU-09022011-8371 21759 SKIN0009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529450. Ausschlussgrund 1

86. WHO ICTRP 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 /*

SCRIMM50. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254551. Ausschlussgrund 1

87. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435 SKIN0020*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303041. Ausschlussgrund 2
88. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / NCI-2014-00170 MC128B P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086552. Ausschlussgrund 1
89. WHO ICTRP 2017. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826214. Ausschlussgrund 1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 071108 0220120066 P30CA072720*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694589. Ausschlussgrund 1
2. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / CLDE225X2101 2008-005603-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880308. Ausschlussgrund 1
3. ClinicalTrialsGOV 2014. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-LDE225*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622. Ausschlussgrund 1
4. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Trial to Evaluate the Safety, Local Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LDE225 on Skin Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT00961896 / CLDE225B2203 EudraCT 2008 005506-40*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961896. Ausschlussgrund 2
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral LDE225 in Treatment of Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT01350115 / CLDE225B2209 2010-023819-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350115. Ausschlussgrund 2

6. ClinicalTrialsGOV 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757327. Ausschlussgrund 1
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase I/II Study of LDE225 With Gemcitabine and Nab-paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer*: *NCT02358161 / AMCMEDONC 2013-215 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358161. Ausschlussgrund 1
8. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Safety, Local Tolerability, PK and PD of LDE225 on Sporadic Superficial and Nodular Skin Basal Cell Carcinomas (sBCC)*: *NCT01033019 / CLDE225B2204 2009-013665-26 EudraCT 2009-013665-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033019. Ausschlussgrund 1
9. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*: *NCT01911416 / HCI67198*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911416. Ausschlussgrund 1
10. ClinicalTrialsGOV 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208831. Ausschlussgrund 2
11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / CLDE225X2103 2010-024218-70*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487785. Ausschlussgrund 1
12. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / SAKK 65/12 CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954355. Ausschlussgrund 1
13. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002689. Ausschlussgrund 1
14. ClinicalTrialsGOV 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / CAMN107Y2101 2011-000282-12*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456676. Ausschlussgrund 1
15. ClinicalTrialsGOV 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / CLDE225X2114 2011-005016-28*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576666. Ausschlussgrund 2
16. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826214. Ausschlussgrund 1
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / CLDE225X2104 2010-019348-37*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125800. Ausschlussgrund 1

18. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / CLDE225X2116 2012-004023-20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787552. Ausschlussgrund 1
19. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / CLDE225A2201 2010-022629-14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327053. Ausschlussgrund: 6
20. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708174. Ausschlussgrund 1
21. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / J1402 NA_00091602*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111187. Ausschlussgrund 1
22. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967. Ausschlussgrund 2
23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / MC1389 NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129101. Ausschlussgrund 1
24. ClinicalTrialsGOV 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579929. Ausschlussgrund 1
25. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764776. Ausschlussgrund 1
26. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070691. Ausschlussgrund 2
27. ClinicalTrialsGOV 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 / J1130 NA_00047491*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431794. Ausschlussgrund 1
28. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / 2013-0838 NCI-2014-01455*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138929. Ausschlussgrund 1

29. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151864. Ausschlussgrund 1

30. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485744. Ausschlussgrund 1

31. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 / CLDE225A2112*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769768. Ausschlussgrund 1

32. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086513. Ausschlussgrund 1

33. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / F140214007 (UAB 1357) 000505867*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195973. Ausschlussgrund 1

34. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SKIN0009 SU-09022011-8371 21759*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529450. Ausschlussgrund 2

35. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 / SCRI MM 50*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254551. Ausschlussgrund 1

36. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / SKIN0020 NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303041. Ausschlussgrund 2

37. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / MC128B NCI-2014-00170 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086552. Ausschlussgrund 1

38. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / GEICAM/2012-12 2013-001750-96*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027376. Ausschlussgrund 1

39. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Study on Regenerative Effects of Erythropoitin (LDE) in Burn and Scaled Injuries*: *2006-002886-38 / 0506*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002886-38. Ausschlussgrund 1

40. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2010-020347-12 / CA204004*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020347-12. Ausschlussgrund 1

41. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma*: *2010-022445-20 / CA204006*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20. Ausschlussgrund 1
42. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 1
43. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study of LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized pancreatic cancer*: *2013-002370-51 / 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002370-51. Ausschlussgrund 1
44. Pharmnet. Bund. 0000. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *2010-023819-34*. Ausschlussgrund 2
45. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis*: *2012-004023-20*. Ausschlussgrund 1
46. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II multi-center, open label, randomized study to assess safety and efficacy of two different schedules of oral LDE225 in adult patients with relapsed/refractory or untreated elderly patients with acute leukemia*: *2012-004022-21*. Ausschlussgrund 1
47. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II, multi-center, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of oral LDE225 in patients with Hh-pathway activated relapsed medulloblastoma*: *2012-003066-40*. Ausschlussgrund 1
48. Pharmnet. Bund. 0000. *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*: *2010-022629-14*. Ausschlussgrund: 6
49. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on superficial and nodular sporadic skin basal cell carcinomas*: *EUCTR2009-013665-26-GB / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013665-26-GB. Ausschlussgrund 1
50. WHO ICTRP 2013. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened*

inhibitor) on skin basal cell carcinomas in Gorlin syndrome patients followed by an open label, randomized expansion group to test two different strengths of an improved LDE225 formulation for extended treatment durations - LDE225B2203: *EUCTR2008-005506-40-AT / CLDE225B2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005506-40-AT. Ausschlussgrund 2

51. WHO ICTRP 2013. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *EUCTR2010-023819-34-DE / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023819-34-DE. Ausschlussgrund 2
52. WHO ICTRP 2013. *LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized pancreatic cancer*: *EUCTR2013-002370-51-NL / 2013-002370-51*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002370-51-NL. Ausschlussgrund 1
53. WHO ICTRP 2014. *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*: *EUCTR2012-004113-13-BE / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004113-13-BE. Ausschlussgrund 1
54. WHO ICTRP 2014. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome - ND*: *EUCTR2010-019856-30-IT / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019856-30-IT. Ausschlussgrund 2
55. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 0220120066 P30CA072720 071108*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694589. Ausschlussgrund 1
56. WHO ICTRP 2015. *A randomized study to evaluate the safety and efficacy of the two schedules of LDE225 in patients with acute leukemia*: *EUCTR2012-004022-21-AT / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004022-21-AT. Ausschlussgrund 1
57. WHO ICTRP 2015. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / 2008-005603-26 CLDE225X2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880308. Ausschlussgrund 2
58. WHO ICTRP 2015. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-LDE225*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182622. Ausschlussgrund 1

59. WHO ICTRP 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757327. Ausschlussgrund 1

60. WHO ICTRP 2015. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / 2013-001750-96 GEICAM/2012-12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027376. Ausschlussgrund 1

61. WHO ICTRP 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*: *NCT01911416 / HCI67198*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911416. Ausschlussgrund 1

62. WHO ICTRP 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208831. Ausschlussgrund 2

63. WHO ICTRP 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / 2010-024218-70 CLDE225X2103*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487785. Ausschlussgrund 1

64. WHO ICTRP 2016. *Evaluation of the efficacy and safety of LDE225 in the treatment of patients with advanced or metastatic sarcomas*: *ACTRN12612000533897 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000533897. Ausschlussgrund 1

65. WHO ICTRP 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101 SAKK65/12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954355. Ausschlussgrund 1

66. WHO ICTRP 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / 2011-000282-12 CAMN107Y2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456676. Ausschlussgrund 1

67. WHO ICTRP 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / 2011-005016-28 CLDE225X2114*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576666. Ausschlussgrund 2

68. WHO ICTRP 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / 2010-019348-37 CLDE225X2104*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125800. Ausschlussgrund 1

69. WHO ICTRP 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / 2012-004023-20 CLDE225X2116*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787552. Ausschlussgrund 1

70. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / 2010-022629-14 CLDE225A2201*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327053. Ausschlussgrund 6
71. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708174. Ausschlussgrund 1
72. WHO ICTRP 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / NA_00091602 J1402*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111187. Ausschlussgrund 1
73. WHO ICTRP 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 MC1389 P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129101. Ausschlussgrund 1
74. WHO ICTRP 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579929. Ausschlussgrund 1
75. WHO ICTRP 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764776. Ausschlussgrund 1
76. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070691. Ausschlussgrund 2
77. WHO ICTRP 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 / NA_00047491 J1130*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431794. Ausschlussgrund 1
78. WHO ICTRP 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / NCI-2014-01455 2013-0838*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138929. Ausschlussgrund 1
79. WHO ICTRP 2017. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002689. Ausschlussgrund 1
80. WHO ICTRP 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151864. Ausschlussgrund 1
81. WHO ICTRP 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485744. Ausschlussgrund 1

82. WHO ICTRP 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 / CLDE225A2112*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769768. Ausschlussgrund 1

83. WHO ICTRP 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086513. Ausschlussgrund 1

84. WHO ICTRP 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / 000505867 F140214007(UAB1357)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195973. Ausschlussgrund 1

85. WHO ICTRP 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SU-09022011-8371 21759 SKIN0009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529450. Ausschlussgrund 1

86. WHO ICTRP 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 / SCRIMM50*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254551. Ausschlussgrund 1

87. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435 SKIN0020*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303041. Ausschlussgrund 2

88. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / NCI-2014-00170 MC128B P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086552. Ausschlussgrund 1

89. WHO ICTRP 2017. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826214. Ausschlussgrund 1

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Sonidegib

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 071108 0220120066 P30CA072720*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694589. Ausschlussgrund 1

2. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / CLDE225X2101 2008-005603-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880308. Ausschlussgrund 1

3. ClinicalTrialsGOV 2014. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-*

LDE225. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622. Ausschlussgrund 1

4. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Trial to Evaluate the Safety, Local Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LDE225 on Skin Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT00961896 / CLDE225B2203 EudraCT 2008 005506-40*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961896. Ausschlussgrund 2
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral LDE225 in Treatment of Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT01350115 / CLDE225B2209 2010-023819-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350115. Ausschlussgrund 2
6. ClinicalTrialsGOV 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757327. Ausschlussgrund 1
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase I/II Study of LDE225 With Gemcitabine and Nab-paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer*: *NCT02358161 / AMCMEDONC 2013-215 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358161. Ausschlussgrund 1
8. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Safety, Local Tolerability, PK and PD of LDE225 on Sporadic Superficial and Nodular Skin Basal Cell Carcinomas (sBCC)*: *NCT01033019 / CLDE225B2204 2009-013665-26 EudraCT 2009-013665-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033019. Ausschlussgrund 1
9. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*: *NCT01911416 / HCI67198*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911416. Ausschlussgrund 1
10. ClinicalTrialsGOV 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208831. Ausschlussgrund 2
11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / CLDE225X2103 2010-024218-70*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487785. Ausschlussgrund 1
12. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / SAKK 65/12 CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954355. Ausschlussgrund 1
13. ClinicalTrialsGOV 2016. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002689. Ausschlussgrund 1
14. ClinicalTrialsGOV 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / CAMN107Y2101 2011-000282-12*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456676. Ausschlussgrund 1

15. ClinicalTrialsGOV 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / CLDE225X2114 2011-005016-28*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576666. Ausschlussgrund 2
16. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826214. Ausschlussgrund 1
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / CLDE225X2104 2010-019348-37*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125800. Ausschlussgrund 1
18. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / CLDE225X2116 2012-004023-20*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787552. Ausschlussgrund 1
19. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708174. Ausschlussgrund 1
20. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / J1402 NA_00091602*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111187. Ausschlussgrund 1
21. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967. Ausschlussgrund 2
22. ClinicalTrialsGOV 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / MC1389 NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129101. Ausschlussgrund 1
23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579929. Ausschlussgrund 1
24. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764776. Ausschlussgrund 1
25. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070691. Ausschlussgrund 2
26. ClinicalTrialsGOV 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 /*

J1130 NA_00047491. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431794. Ausschlussgrund 1

27. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / 2013-0838 NCI-2014-01455*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138929. Ausschlussgrund 1
28. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151864. Ausschlussgrund 1
29. ClinicalTrialsGOV 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485744. Ausschlussgrund 1
30. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 / CLDE225A2112*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769768. Ausschlussgrund 1
31. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086513. Ausschlussgrund 1
32. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / F140214007 (UAB 1357) 000505867*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195973. Ausschlussgrund 1
33. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SKIN0009 SU-09022011-8371 21759*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529450. Ausschlussgrund 2
34. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 / SCRI MM 50*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254551. Ausschlussgrund 1
35. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / SKIN0020 NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303041. Ausschlussgrund 2
36. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / MC128B NCI-2014-00170 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086552. Ausschlussgrund 1
37. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / GEICAM/2012-12 2013-001750-96*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027376. Ausschlussgrund 1
38. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Study on Regenerative Effects of Erythropoitin (LDE) in Burn and Scaled Injuries*: *2006-002886-38 / 0506*. Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002886-38. Ausschlussgrund 1

39. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2010-020347-12 / CA204004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020347-12. Ausschlussgrund 1
40. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma*: *2010-022445-20 / CA204006*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20. Ausschlussgrund 1
41. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 1
42. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study of LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized pancreatic cancer*: *2013-002370-51 / 2013-002370-51*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002370-51. Ausschlussgrund 1
43. Pharmnet. Bund. 0000. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *2010-023819-34*. Ausschlussgrund 2
44. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis*: *2012-004023-20*. Ausschlussgrund 1
45. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II multi-center, open label, randomized study to assess safety and efficacy of two different schedules of oral LDE225 in adult patients with relapsed/refractory or untreated elderly patients with acute leukemia*: *2012-004022-21*. Ausschlussgrund 1
46. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase II, multi-center, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of oral LDE225 in patients with Hh-pathway activated relapsed medulloblastoma*: *2012-003066-40*. Ausschlussgrund 1
47. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on superficial and nodular sporadic skin basal cell carcinomas*: *EUCTR2009-013665-26-GB / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013665-26-GB. Ausschlussgrund 1

48. WHO ICTRP 2013. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on skin basal cell carcinomas in Gorlin syndrome patients followed by an open label, randomized expansion group to test two different strengths of an improved LDE225 formulation for extended treatment durations - LDE225B2203*: *EUCTR2008-005506-40-AT / CLDE225B2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005506-40-AT. Ausschlussgrund 2

49. WHO ICTRP 2013. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *EUCTR2010-023819-34-DE / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023819-34-DE. Ausschlussgrund 2

50. WHO ICTRP 2013. *LDE225 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with locally advanced or metastasized pancreatic cancer*: *EUCTR2013-002370-51-NL / 2013-002370-51*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002370-51-NL. Ausschlussgrund 1

51. WHO ICTRP 2014. *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*: *EUCTR2012-004113-13-BE / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004113-13-BE. Ausschlussgrund 1

52. WHO ICTRP 2014. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome - ND*: *EUCTR2010-019856-30-IT / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019856-30-IT. Ausschlussgrund 2

53. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study of a Hedgehog Pathway Inhibitor (LDE-225) in Surgically Resectable Pancreas Cancer*: *NCT01694589 / 0220120066 P30CA072720 071108*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694589. Ausschlussgrund 1

54. WHO ICTRP 2015. *A randomized study to evaluate the safety and efficacy of the two schedules of LDE225 in patients with acute leukemia*: *EUCTR2012-004022-21-AT / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004022-21-AT. Ausschlussgrund 1

55. WHO ICTRP 2015. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / 2008-005603-26 CLDE225X2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880308. Ausschlussgrund 2

56. WHO ICTRP 2015. *LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel*: *NCT02182622 / IST-LDE225*.

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182622. Ausschlussgrund 1

57. WHO ICTRP 2015. *LDE225 in Treating Patients With Stage II-III Estrogen Receptor- and HER2-Negative Breast Cancer*: *NCT01757327 / 201310007*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757327. Ausschlussgrund 1
58. WHO ICTRP 2015. *Study With LDE225 in Combination With Docetaxel in Triple Negative (TN) Advanced Breast Cancer (ABC) Patients*: *NCT02027376 / 2013-001750-96 GEICAM/2012-12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027376. Ausschlussgrund 1
59. WHO ICTRP 2016. *A Biomarker Study to Identify Predictive Signatures of Response to LDE225 (Hedgehog Inhibitor) In Patients With Resectable Pancreatic Cancer*: *NCT01911416 / HCI67198*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911416. Ausschlussgrund 1
60. WHO ICTRP 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208831. Ausschlussgrund 2
61. WHO ICTRP 2016. *Dose-escalation, and Safety Study of LDE225 and Gemcitabine in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Patients*: *NCT01487785 / 2010-024218-70 CLDE225X2103*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487785. Ausschlussgrund 1
62. WHO ICTRP 2016. *Evaluation of the efficacy and safety of LDE225 in the treatment of patients with advanced or metastatic sarcomas*: *ACTRN12612000533897 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000533897. Ausschlussgrund 1
63. WHO ICTRP 2016. *LDE225 and Paclitaxel in Solid Tumors*: *NCT01954355 / CLDE225XCH01T 2013DR1122 SNCTP000001101 SAKK65/12*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954355. Ausschlussgrund 1
64. WHO ICTRP 2016. *Nilotinib and LDE225 in the Treatment of Chronic or Accelerated Phase Myeloid Leukemia in Patients Who Developed Resistance to Prior Therapy*: *NCT01456676 / 2011-000282-12 CAMN107Y2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01456676. Ausschlussgrund 1
65. WHO ICTRP 2016. *Phase Ib, Dose Escalation Study of Oral LDE225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01576666 / 2011-005016-28 CLDE225X2114*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576666. Ausschlussgrund 2
66. WHO ICTRP 2017. *A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB*: *NCT01125800 / 2010-019348-37 CLDE225X2104*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125800. Ausschlussgrund 1
67. WHO ICTRP 2017. *A Phase Ib/II Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of LDE225 + INC424 in Patients With MF*: *NCT01787552 / 2012-004023-20*

CLDE225X2116. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787552. Ausschlussgrund 1

68. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB)*: *NCT01708174 / CLDE225C2301*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708174. Ausschlussgrund 1
69. WHO ICTRP 2017. *A Pre-surgical Study of LDE225 in Men With High-risk Localized Prostate Cancer*: *NCT02111187 / NA_00091602 J1402*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111187. Ausschlussgrund 1
70. WHO ICTRP 2017. *Azacitidine and Sonidegib or Decitabine in Treating Patients With Myeloid Malignancies*: *NCT02129101 / NCI-2014-00866 Mod13-009003-08 MC1389 P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129101. Ausschlussgrund 1
71. WHO ICTRP 2017. *Combination of the Hedgehog Inhibitor, LDE225, With Etoposide and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*: *NCT01579929 / 11-206*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01579929. Ausschlussgrund 1
72. WHO ICTRP 2017. *Effect of Hepatic Impairment on LDE225.*: *NCT01764776 / CLDE225A2113*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764776. Ausschlussgrund 1
73. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070691. Ausschlussgrund 2
74. WHO ICTRP 2017. *Gemcitabine + Nab-paclitaxel With LDE-225 (Hedgehog Inhibitor) as Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT01431794 / NA_00047491 J1130*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431794. Ausschlussgrund 1
75. WHO ICTRP 2017. *LDE225 + Everolimus in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma*: *NCT02138929 / NCI-2014-01455 2013-0838*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138929. Ausschlussgrund 1
76. WHO ICTRP 2017. *LDE225 for Patients With PTCH1 or SMO Mutated Tumors*: *NCT02002689 / CLDE225XUS20*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002689. Ausschlussgrund 1
77. WHO ICTRP 2017. *LDE225 in Patients With Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh A/B7 Cirrhosis*: *NCT02151864 / 131053*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151864. Ausschlussgrund 1
78. WHO ICTRP 2017. *LDE225 With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan for Untreated Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT01485744 / 11-164*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485744. Ausschlussgrund 1
79. WHO ICTRP 2017. *Phase I Study to Evaluate the Effect of LDE225 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Warfarin in Patients*: *NCT01769768 /*

CLDE225A2112. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769768. Ausschlussgrund 1

80. WHO ICTRP 2017. *Phase I Trial of LDE225 for Steroid-refractory Chronic GVHD After Allogeneic HSCT*: *NCT02086513 / 13-598*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086513. Ausschlussgrund 1
81. WHO ICTRP 2017. *Phase IB Trial of LDE225 and Paclitaxel in Recurrent Ovarian Cancer*: *NCT02195973 / 000505867 F140214007(UAB1357)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195973. Ausschlussgrund 1
82. WHO ICTRP 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SU-09022011-8371 21759 SKIN0009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529450. Ausschlussgrund 1
83. WHO ICTRP 2017. *Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02254551 / SCRIMM50*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254551. Ausschlussgrund 1
84. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435 SKIN0020*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303041. Ausschlussgrund 2
85. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT02086552 / NCI-2014-00170 MC128B P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086552. Ausschlussgrund 1
86. WHO ICTRP 2017. *Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia*: *NCT01826214 / CLDE225X2203*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826214. Ausschlussgrund 1

Suche nach Studien mit der ZVT Vismodegib

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / SHH4812g GS01354*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915. Ausschlussgrund 1
2. ClinicalTrialsGOV 2014. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581. Ausschlussgrund 2
3. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study*: *NCT00959647 / SHH4437g GO01352*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647. Ausschlussgrund 2
4. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250. Ausschlussgrund 4

5. ClinicalTrialsGOV 2015. *GDC-0449 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT00607724 / CDR0000585468 JHOC-J06131 GENETECH-SHH3925g*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607724. Ausschlussgrund 1
6. ClinicalTrialsGOV 2016. *Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina*: *NCT02438644 / ML29740*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644. Ausschlussgrund 1
7. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956889. Ausschlussgrund 2
8. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT00957229 / 2009-026 SHH-4685s*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229. Ausschlussgrund 1
9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01556009 / 2011-077 ML28244*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009. Ausschlussgrund 2
10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / 1401183410*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104. Ausschlussgrund 2
11. ClinicalTrialsGOV 2017. *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*: *NCT00968981 / SHH4610g*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981. Ausschlussgrund 1
12. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Two Vismodegib Regimens in Participants With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01815840 / MO28295 2012-003305-10*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840. Ausschlussgrund 1
13. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598. Ausschlussgrund 1
14. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967. Ausschlussgrund 9
15. ClinicalTrialsGOV 2017. *Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms*: *NCT01893892 / SKIN0018 NCI-2013-01269 27478 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892. Ausschlussgrund 2
16. ClinicalTrialsGOV 2017. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02 (ML29328)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035188. Ausschlussgrund 9
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674009. Ausschlussgrund 9

18. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / SKIN0031 NCI-2015-01869 350 P30CA124435 IRB-34925*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948. Ausschlussgrund 2
19. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / CC#122011*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626. Ausschlussgrund 2
20. ClinicalTrialsGOV 2017. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639117. Ausschlussgrund 9
21. ClinicalTrialsGOV 2017. *STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01367665 / MO25616 2011-000195-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665. Ausschlussgrund 4
22. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / ML28485 22355*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049. Ausschlussgrund 1
23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Interest of Vismodegib as Neo-adjuvant Treatment of Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02667574 / 2013_36 2013-004338-13*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667574. Ausschlussgrund 1
24. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Vismodegib in Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients With SMO Overexpression*: *NCT03052478 / 2016-08-130*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052478. Ausschlussgrund 1
25. ClinicalTrialsGOV 2017. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / UMCC 2014.022 HUM00082579*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408. Ausschlussgrund 1
26. ClinicalTrialsGOV 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / IRB-24313 NCI-2012-01055 SKIN0012*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331. Ausschlussgrund 2
27. ClinicalTrialsGOV 2017. *Vismodegib on Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma Under Real World Conditions*: *NCT02781389 / ML29828*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781389. Ausschlussgrund 9
28. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2013-001570-14 / GO28852*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14. Ausschlussgrund 1
29. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase Ib/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of vismodegib in combination with ruxolitinib versus placebo and ruxolitinib in patients with .*: *2015-001620-33 / WO29806*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001620-33. Ausschlussgrund 2
30. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study of GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas*: *2010-019817-20*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019817-20. Ausschlussgrund 1

31. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 THIR.*: *2008-003789-24 / SHH4489g*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003789-24. Ausschlussgrund 1
32. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 2
33. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2014-001287-35 / SHH-CM*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001287-35. Ausschlussgrund 1
34. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2014-000963-42 / GB29298*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000963-42. Ausschlussgrund 1
35. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 .*: *2012-003305-10 / MO28295*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10. Ausschlussgrund 1
36. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2011-000195-34 / MO25616*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34. Ausschlussgrund 4
37. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 pre.*: *2011-003372-37 / ET11-072*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37. Ausschlussgrund 2
38. EU-Clinical Trials Register 0000. *Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled Proof of Concept Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndr.*: *2015-004274-15 / Pelle-926-201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004274-15. Ausschlussgrund 2

39. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation of tumoral perfusion modification by dynamic imaging after neoadjuvant chemotherapy combining gemcitabine and a Hedgehog inhibitor (Vismodegib) in patients with resectable pancreatic ade.*: *2012-003516-31 / NEOPACHI-001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003516-31. Ausschlussgrund 1

40. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma*: *2013-004338-13 / 2013_36*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13. Ausschlussgrund 1

41. EU-Clinical Trials Register 0000. *Proof of mechanism study of an oral hedgehog inhibitor (GDC-0449) in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the pre-operative window period*: *2010-018776-24 / HIPPoS*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018776-24. Ausschlussgrund 1

42. EU-Clinical Trials Register 0000. *Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types*: *2016-002257-37 / UC-0105/1611*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002257-37. Ausschlussgrund 2

43. EU-Clinical Trials Register 0000. *The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.*: *2015-004398-33 / M15DRU*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33. Ausschlussgrund 2

44. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2013-001570-14.* 2013-001570-14. Ausschlussgrund 1

45. Pharmnet. Bund. 0000. *A Phase Ib/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of vismodegib in combination with ruxolitinib versus placebo and ruxolitinib in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis*: *2015-001620-33.* 2015-001620-33. Ausschlussgrund 2

46. Pharmnet. Bund. 0000. *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*: *2014-000963-42.* 2014-000963-42. Ausschlussgrund 1

47. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2012-003305-10.* 2012-003305-10. Ausschlussgrund 1

48. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2011-000195-34.* 2011-000195-34. Ausschlussgrund 4

49. WHO ICTRP 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Verfügbar

unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160250. Ausschlussgrund 4

50. WHO ICTRP 2015. *Study evaluating the interest of Vismodegib before surgery in the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2013-004338-13-FR / 2013_36*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004338-13-FR. Ausschlussgrund 1
51. WHO ICTRP 2016. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956889. Ausschlussgrund 2
52. WHO ICTRP 2016. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / 1401183410*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067104. Ausschlussgrund 2
53. WHO ICTRP 2017. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / GS01354 SHH4812g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01201915. Ausschlussgrund 1
54. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study*: *NCT00959647 / GO01352 SHH4437g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959647. Ausschlussgrund 2
55. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *EUCTR2011-000195-34-SE / MO25616*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000195-34-SE. Ausschlussgrund 4
56. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898598. Ausschlussgrund 1
57. WHO ICTRP 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371967. Ausschlussgrund 9
58. WHO ICTRP 2017. *International study assessing two different vismodegib regiments in people with multiple basal cell carcinomas*: *EUCTR2012-003305-10-AT / MO28295*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003305-10-AT. Ausschlussgrund 1
59. WHO ICTRP 2017. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02(ML29328)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035188. Ausschlussgrund 9
60. WHO ICTRP 2017. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674009. Ausschlussgrund 9

61. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / NCI-2015-01869 350 P30CA124435 IRB-34925 SKIN0031*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690948. Ausschlussgrund 2
62. WHO ICTRP 2017. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / CC#122011*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835626. Ausschlussgrund 2
63. WHO ICTRP 2017. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639117. Ausschlussgrund 9
64. WHO ICTRP 2017. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / 22355 ML28485*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700049. Ausschlussgrund 1
65. WHO ICTRP 2017. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / HUM00082579 UMCC2014.022*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436408. Ausschlussgrund 1
66. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543581. Ausschlussgrund 2
67. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / NCI-2012-01055 SKIN0012 IRB-24313*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631331. Ausschlussgrund 2

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

1. ClinicalTrialsGOV 2017. *18F FPPRGD2 PET/CT or PET/MRI in Predicting Early Response in Patients With Cancer Receiving Anti-Angiogenesis Therapy*: *NCT01806675 / VARIMG0002 NCI-2013-00535*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806675. Ausschlussgrund 9
2. ClinicalTrialsGOV 2013. *7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007)*: *NCT00031681 / NCI-2009-00019 NCI-5582 WUSM-SCC-0102 CDR0000069215 UVACC-SCC-0102 SCC 01-02 5582 P30CA044579*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031681. Ausschlussgrund 1
3. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Clinical Trial of Dermacorder for Detecting Malignant Skin Lesions*: *NCT01014819 / 2009-36*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014819. Ausschlussgrund 4
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Dose Finding and Safety Study of Oral LEQ506 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01106508 / CLEQ506X2101 2009-017969-30*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106508. Ausschlussgrund 2

5. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Phase 1 Study of BMS-833923 (XL139) in Subjects With Advanced or Metastatic Cancer*: *NCT00670189 / CA194-002*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670189. Ausschlussgrund 4
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / CLDE225A2201 2010-022629-14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327053. Ausschlussgrund 2
7. ClinicalTrialsGOV 2007. *A Pilot Study of the Treatment of Facial Nodular and Nodulocystic Basal Cell Carcinoma With Double Curettage and Cautery Followed by Application of Imiquimod to the Base*: *NCT00463359 / WN07DE002 EudraCT No: 2007-001961-14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463359. Ausschlussgrund 1
8. ClinicalTrialsGOV 2007. *A Randomised Study Comparing Tissue Conservation in Conventional Versus Mohs' Surgery of Basal Cell Carcinoma*: *NCT00571363 / 2003DS10 R&D Project ID: 2003DS10*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571363. Ausschlussgrund 4
9. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / SHH4812g GS01354*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915. Ausschlussgrund 2
10. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / SHH4476g GO01541*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417. Ausschlussgrund 2
11. ClinicalTrialsGOV 2017. *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*: *NCT00968981 / SHH4610g*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981. Ausschlussgrund 2
12. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study of TAK-441 in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies*: *NCT01204073 / C24002 2010-021311-17*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204073. Ausschlussgrund 1
13. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of the Efficacy and Safety of ASN-002 in Adult Patients With Low-risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02550678 / ASN-002-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550678. Ausschlussgrund 1
14. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Two Vismodegib Regimens in Participants With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01815840 / MO28295 2012-003305-10*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840. Ausschlussgrund 1
15. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study*: *NCT00959647 / SHH4437g GO01352*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647. Ausschlussgrund 2
16. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250. Ausschlussgrund 2

17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598. Ausschlussgrund 2
18. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967. Ausschlussgrund 9
19. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study to Evaluate Effectiveness of Imiquimod 5% Cream in Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00189241 / 1412-IMIQ*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189241. Ausschlussgrund 1
20. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study to Evaluate the Effectiveness of Imiquimod 5% Cream for Basal Cell Carcinoma Recurrence*: *NCT00129519 / 1491-IMIQ*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129519. Ausschlussgrund 2
21. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Trial to Evaluate the Safety, Local Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LDE225 on Skin Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT00961896 / CLDE225B2203 EudraCT 2008 005506-40*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961896. Ausschlussgrund 2
22. ClinicalTrialsGOV 2012. *Absorbable Suture Versus Tissue Glue to Repair Defects Following Mohs Surgery*: *NCT01298167 / 1101007845*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298167. Ausschlussgrund 4
23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Acetylcysteine Rinse in Reducing Saliva Thickness and Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy*: *NCT02123511 / MC13C2 NCI-2014-00865 Mod13-007632-07 P30CA015083*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123511. Ausschlussgrund 1
24. ClinicalTrialsGOV 2011. *Acitretin in Preventing Skin Cancer in Patients at High Risk for Skin Cancer*: *NCT00644384 / CDR0000582327 P30CA015083 MC02C8 1153-98*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644384. Ausschlussgrund 1
25. ClinicalTrialsGOV 2016. *Acitretin in Preventing Skin Cancers in Patients With Previously Treated Skin Cancers Who Have Undergone Organ Transplantation*: *NCT00003611 / NCCTG-969251 CDR0000066688 NCI-P98-0137*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003611. Ausschlussgrund 1
26. ClinicalTrialsGOV 2011. *Action Against Malnutrition Through Agriculture (AAMA) Plus MNP Study*: *NCT01488305 / 09-000076- AT MNP impact study*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488305. Ausschlussgrund 1
27. ClinicalTrialsGOV 2013. *Acupuncture or Standard Therapy in Treating Pain and Dysfunction in Patients Who Have Undergone Neck Surgery for Head and Neck Cancer*: *NCT00090337 / 03-131 R21CA098792 P30CA008748 MSKCC-03131A*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090337. Ausschlussgrund 1
28. ClinicalTrialsGOV 2008. *Aldara for the Treatment of Large and/or Multiple sBCC*: *NCT00189280 / 1475-IMIQ*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189280. Ausschlussgrund 1
29. ClinicalTrialsGOV 2013. *Alvespimycin Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors*: *NCT00089362 / NCI-2012-01455 04-053*

MSKCC-04053 NCI-6542 CDR0000378288 U01CA069856. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089362. Ausschlussgrund 1

30. ClinicalTrialsGOV 2017. *An Analysis of Treatment Patterns and Outcomes for Basal Cell Carcinoma (BCC) Cancer Participants*: *NCT02100111 / MO28682*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100111. Ausschlussgrund 6
31. ClinicalTrialsGOV 2016. *An Appearance-Based Intervention to Reduce Teen Skin Cancer Risk*: *NCT01508013 / 1R01CA134891-01A2*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508013. Ausschlussgrund 1
32. ClinicalTrialsGOV 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208831. Ausschlussgrund 2
33. ClinicalTrialsGOV 2017. *An Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients(RegiSONIC)*: *NCT01604252 / ML28296*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604252. Ausschlussgrund 2
34. ClinicalTrialsGOV 2016. *An Observational Study to Determine the Clinical Cure Rate of Therapeutic up Front Shave Removal of Basal Cell Carcinoma of the Skin With Long Term Follow up to Evaluate Recurrence*: *NCT02296970 / PRO14020682*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296970. Ausschlussgrund 4
35. ClinicalTrialsGOV 2011. *Analysis of Melanocytes (Pigment Cells) in Sun-Exposed Skin*: *NCT00875381 / 07-002038*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875381. Ausschlussgrund 1
36. ClinicalTrialsGOV 2016. *Arsenic Trioxide and Itraconazole in Treating Patients With Advanced Basal Cell Cancer*: *NCT02699723 / SKIN0033 NCI-2016-00180 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699723. Ausschlussgrund 9
37. ClinicalTrialsGOV 2016. *Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma*: *NCT01791894 / SKIN0015*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791894. Ausschlussgrund 1
38. ClinicalTrialsGOV 2016. *Assessment of the Clinic-pathological Correlation of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02825511 / CHUBX 2014/18*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825511. Ausschlussgrund 4
39. ClinicalTrialsGOV 2012. *Basal Cell Carcinoma Recurrence After Mohs Surgery*: *NCT00882791 / STU2538*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882791. Ausschlussgrund 6
40. ClinicalTrialsGOV 2008. *Behavioral Change Communication (BCC) to Promote Physical Activity Among Females With Type 2 Diabetes Mellitus Attending Diabetic Clinic*: *NCT00690326 / Physical activity RCT*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690326. Ausschlussgrund 1
41. ClinicalTrialsGOV 2014. *Bevacizumab in Reducing CNS Side Effects in Patients Who Have Undergone Radiation Therapy to the Brain for Primary Brain Tumor, Meningioma, or Head and Neck Cancer*: *NCT00492089 / NCI-2009-00256 CDR0000553135 2006-0890*

7955 P30CA016672 N01CM62202. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492089. Ausschlussgrund 4

42. ClinicalTrialsGOV 2013. *Bevacizumab, Fluorouracil, and Hydroxyurea Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Head and Neck Cancer*: *NCT00023959 / NCI-2012-02408 11033B CDR0000068879*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023959. Ausschlussgrund 2
43. ClinicalTrialsGOV 2013. *Bioelectric Field Imaging in Diagnosing Melanoma and Other Skin Cancers in Patients With Skin Lesions*: *NCT00391300 / CDR0000616117 EVMS-BFI and Lesions*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391300. Ausschlussgrund 4
44. ClinicalTrialsGOV 2017. *Blue vs Red Light During Levulan Based Photodynamic Therapy in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02157623 / CASE 2614*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157623. Ausschlussgrund 1
45. ClinicalTrialsGOV 2017. *Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum*: *NCT00046189 / 020313 02-C-0313*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046189. Ausschlussgrund 9
46. ClinicalTrialsGOV 2011. *Capecitabine Combined With Cisplatin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT00010023 / CDR0000068434 P30CA016087 NYU-9955 ROCHE-NYU-9955 NCI-G00-1908*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010023. Ausschlussgrund 1
47. ClinicalTrialsGOV 2013. *Celecoxib in Preventing Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT00023621 / UCSF-U19-CA81888-BC CDR0000068817 UCSF-H473-16531-02B NCI-P01-0190*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023621. Ausschlussgrund 1
48. ClinicalTrialsGOV 2013. *Celecoxib in Preventing Skin Cancer*: *NCT00025051 / CDR0000068840 CPMC-U19-CA81888-01-UV CPMC-IRB-9923 NCI-P01-0191*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025051. Ausschlussgrund 1
49. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cetuximab and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Colon Cancer or Head and Neck Cancer*: *NCT01637194 / IRB 06-043 NCI-2011-02971*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01637194. Ausschlussgrund 1
50. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cevimeline in Treating Patients With Dry Mouth Caused by Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00017511 / CDR0000068698 DAIICHI-2011A-PRT003/004 UCLA-0104045*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017511. Ausschlussgrund 6
51. ClinicalTrialsGOV 2013. *Checking Wether the m-ALA Cream Could Mark Correctly the Borders of BCC's Tumors*: *NCT00449358 / 1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449358. Ausschlussgrund 4
52. ClinicalTrialsGOV 2013. *Chemotherapy in Treating Patients With Refractory Advanced Solid Tumors or Hematologic Cancer*: *NCT00004065 / 99-037 CDR0000067267 NCI-T99-0035 UCLA-0206019*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004065. Ausschlussgrund 1

53. ClinicalTrialsGOV 2013. *Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors*: *NCT00003103 / 97-096 CDR0000065836 GENTA-G3139-97/01 NCI-G97-1337*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003103. Ausschlussgrund 2

54. ClinicalTrialsGOV 2013. *Clinical Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype*: *NCT01370824 / MEC 112041 (35344.068.11)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370824. Ausschlussgrund 4

55. ClinicalTrialsGOV 2006. *Clinical Trial Comparing Tissue Adhesive Vs. Absorbable Suture Vs. Non-Absorbable Suture*: *NCT00292513 / Dermabond Study*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292513. Ausschlussgrund 1

56. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas*: *NCT02828111 / Pelle-926-202*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828111. Ausschlussgrund 5

57. ClinicalTrialsGOV 2015. *Collecting and Storing Tissue Samples From Patients With Head and Neck Cancer*: *NCT00898300 / RTOG 0514 CDR0000460036*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898300. Ausschlussgrund 4

58. ClinicalTrialsGOV 2013. *Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00014456 / D9933 P30CA023108 DMS-9933 NCI-G01-1933*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456. Ausschlussgrund 1

59. ClinicalTrialsGOV 2017. *Comparison Between the Histological and Clinical Diagnosis of Non Healing Wounds*: *NCT01230567 / CMC-10-0032 CTIL*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230567. Ausschlussgrund 4

60. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy*: *NCT01265472 / RMB455-CTIL*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265472. Ausschlussgrund 4

61. ClinicalTrialsGOV 2011. *Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma*: *NCT01212549 / 524270910*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212549. Ausschlussgrund 1

62. ClinicalTrialsGOV 2009. *Compassionate Use of Metvix® (Methyl Aminolevulinate) Photodynamic Therapy (PDT) in Subjects With Field Actinic Keratoses, Large/Multiple Superficial Basal Cell Carcinomas (BCCs), or Bowen's Disease*: *NCT00535080 / CAN.15.SPR.001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535080. Ausschlussgrund 1

63. ClinicalTrialsGOV 2010. *Confocal Microscopy of Benign and Malignant Skin Tumors*: *NCT01010321 / SHEBA-09-7295-AB-CTIL*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010321. Ausschlussgrund 4

64. ClinicalTrialsGOV 2017. *Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo*: *NCT00601185 / 06-009 NIH R01 EB0027-15, R44 CA093106-02c*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601185. Ausschlussgrund 9

65. ClinicalTrialsGOV 2012. *Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer*: *NCT00836342 / 2008-P-002240*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836342. Ausschlussgrund 4

66. ClinicalTrialsGOV 2017. *CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial*: *NCT00847912 / 562*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847912. Ausschlussgrund 1

67. ClinicalTrialsGOV 2015. *Cure Rates of Superficial Basal Cell Carcinoma (BCC) EDC*: *NCT00994240 / H-2007-0252 PRMC_CO08303*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994240. Ausschlussgrund 1

68. ClinicalTrialsGOV 2010. *Curettage Versus Excision in Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT00515970 / E.03.26007.1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515970. Ausschlussgrund 1

69. ClinicalTrialsGOV 2014. *Customized Headrest or Standard Headrest in Holding Patients Still While Undergoing Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00973947 / 08-09 ICORG ICORG-08-09 EU-20954*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973947. Ausschlussgrund 4

70. ClinicalTrialsGOV 2011. *Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer*: *NCT00499733 / CDR0000554417 JHOC-J0685 NA_00003073*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499733. Ausschlussgrund 1

71. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cytodiagnosis of Basal Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Using Papanicolaou and May-grunwald-giemsa Stained Tissue Smear*: *NCT00218868 / EC-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218868. Ausschlussgrund 4

72. ClinicalTrialsGOV 2016. *Debulking Effect of Curretage on Basal Cell Carcinomas - a Histological Assessment*: *NCT00237107 / EC-003*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237107. Ausschlussgrund 4

73. ClinicalTrialsGOV 2009. *Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00007631 / 402*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007631. Ausschlussgrund 1

74. ClinicalTrialsGOV 2013. *Development of a Nanosecond Pulsed Electric Field System to Treat Skin Cancer*: *NCT01463709 / 2011-049*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463709. Ausschlussgrund 4

75. ClinicalTrialsGOV 2017. *Diagnosing Melanoma, Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Using the Spectra-Scope*: *NCT03069846 / Speclipse-2016-10*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069846. Ausschlussgrund 9

76. ClinicalTrialsGOV 2017. *DMSO-PDT of BCC - A 6 Year Follow up*: *NCT00218829 / EC-002*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218829. Ausschlussgrund 4

77. ClinicalTrialsGOV 2016. *Docetaxel and St. John's Wort in Treating Patients With Solid Tumors That Cannot Be Removed By Surgery*: *NCT00041171 / CALGB-60002 CDR0000069449*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041171. Ausschlussgrund 9

78. ClinicalTrialsGOV 2016. *Docetaxel in Treating Patients With Solid Tumors*: *NCT00003565 / CALGB-9871 U10CA031946 CDR0000066631*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003565. Ausschlussgrund 4

79. ClinicalTrialsGOV 2010. *Docetaxel in Treating Patients With Solid Tumors and Abnormal Liver Function*: *NCT00002901 / CDR0000065241 U01CA062505 P30CA033572 CHNMC-PHI-08 CHNMC-IRB-96118 LAC-USC-PHI-08 NCI-T96-0028H*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002901. Ausschlussgrund 1

80. ClinicalTrialsGOV 2014. *Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology*: *NCT01540695 / UPCC 25911*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540695. Ausschlussgrund 4

81. ClinicalTrialsGOV 2014. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / CLDE225X2101 2008-005603-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880308. Ausschlussgrund 2

82. ClinicalTrialsGOV 2012. *Dose-Ranging Clinical Trial of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00604890 / CTL0108*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604890. Ausschlussgrund 1

83. ClinicalTrialsGOV 2017. *Doxepin Hydrochloride in Treating Oral Mucositis Pain in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy With or Without Chemotherapy*: *NCT01156142 / NCCTG-N09C6 NCI-2011-02049 CDR0000675520 U10CA037404*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156142. Ausschlussgrund 4

84. ClinicalTrialsGOV 2016. *Early Detection of Skin Cancer With Sensor Technology*: *NCT02668614 / HSREB 107218*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668614. Ausschlussgrund 4

85. ClinicalTrialsGOV 2015. *Effect of Solar-Simulated Ultraviolet Radiation on Gene Expression in Unprotected and Sunscreen-Protected Skin of Healthy Adults With Fitzpatrick Skin Type II*: *NCT00099112 / CDR0000357437 NCI-04-C-0120*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099112. Ausschlussgrund 1

86. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of the Subconscious on Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00374062 / 1253-017*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374062. Ausschlussgrund 4

87. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effectiveness of Narrow Margins in Patients With Low-Risk Basal Cell Carcinoma Undergoing Surgery*: *NCT02579551 / 11D.479 NCI-2015-01624*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579551. Ausschlussgrund 4

88. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effectiveness of SNF, Cash and BCC to Prevent Stunting Among Children 6-24 Months in Rahim Yar Khan, Pakistan*: *NCT03299218 / CBT Study Rahim Yar Khan*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299218. Ausschlussgrund 9

89. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Trial of Topical Resiquimod Gel (0.06%) in Patients With Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01808950 / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808950. Ausschlussgrund 4

90. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral LDE225 in Treatment of Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT01350115 / CLDE225B2209 2010-023819-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350115. Ausschlussgrund 2

91. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070691. Ausschlussgrund 2

92. ClinicalTrialsGOV 2015. *Eflornithine to Prevent Skin Cancer in Patients With Previously Treated Early Stage Skin Cancer*: *NCT00005884 / CDR0000067928 U01CA077158 WCCC-CO-9737 NCI-P00-0155*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005884. Ausschlussgrund 1

93. ClinicalTrialsGOV 2010. *Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis*: *NCT00021294 / CDR0000068767 P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021294. Ausschlussgrund 1

94. ClinicalTrialsGOV 2017. *EktoTherix™ Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds*: *NCT02409628 / EKT01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628. Ausschlussgrund 4

95. ClinicalTrialsGOV 2017. *Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC*: *NCT01016899 / CTPR-0002*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016899. Ausschlussgrund 2

96. ClinicalTrialsGOV 2017. *Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma*: *NCT02131805 / 14-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131805. Ausschlussgrund 9

97. ClinicalTrialsGOV 2012. *Epirubicin, Carboplatin, and Capecitabine in Treating Patients With Unresectable Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Solid Tumor*: *NCT00021047 / 010172 NCI-01-C-0172 MB-NAVY-00-07 MB-NAVY-B01-008 CDR0000068741*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021047. Ausschlussgrund 1

98. ClinicalTrialsGOV 2017. *EPR Tumor Oximetry With CE India Ink*: *NCT03321903 / 29880 P01CA190193*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321903. Ausschlussgrund 9

99. ClinicalTrialsGOV 2013. *Er:YAG Ablative Fractional Laser Assisted-Photodynamic Therapy Versus Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02018679 / DAUDerma-02*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018679. Ausschlussgrund 4

100. ClinicalTrialsGOV 2014. *Erlotinib and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney, Colorectal, Head and Neck, Pancreatic, or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00101348 / NCI-2012-02639 CDR0000401514 NCI-6588 CTRC-IDD-0332 6588 U01CA069853 P30CA054174*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101348. Ausschlussgrund 1

101. ClinicalTrialsGOV 2015. *Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer*: *NCT00397384 / NCI-2009-00107 CDR0000511880 GI 0622 6980 P30CA068485*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397384. Ausschlussgrund 1

102. ClinicalTrialsGOV 2013. *Erlotinib in Treating Patients With Solid Tumors and Liver or Kidney Dysfunction*: *NCT00030498 / NCI-2012-01868 CALGB-60101 U10CA031946 CDR0000069170*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030498. Ausschlussgrund 4

103. ClinicalTrialsGOV 2012. *Evaluating In Vivo OCT Imaging for Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01603810 / MTW001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603810. Ausschlussgrund 4

104. ClinicalTrialsGOV 2009. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT00985829 / pdt bcc1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985829. Ausschlussgrund 1

105. ClinicalTrialsGOV 2009. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma With 6 Months Follow-up*: *NCT00988455 / pdt bcc 2 zthr*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988455. Ausschlussgrund 6

106. ClinicalTrialsGOV 2015. *Eversion in Dermatologic Surgery: Is Cosmetic Appearance Improved?*: *NCT01770002 / 265161*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770002. Ausschlussgrund 4

107. ClinicalTrialsGOV 2012. *Expression Levels of RISC and Microprocessor Complex Components in Epithelial Skin Cancer*: *NCT01345760 / 1-Sand*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345760. Ausschlussgrund 4

108. ClinicalTrialsGOV 2013. *External-Beam Radiation Therapy With or Without Indinavir and Ritonavir in Treating Patients With Brain Metastases*: *NCT00637637 / IOSI-RO0402 CDR0000587517*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637637. Ausschlussgrund 1

109. ClinicalTrialsGOV 2017. *Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition*: *NCT03050268 / SJFAMILY*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050268. Ausschlussgrund 9

110. ClinicalTrialsGOV 2012. *Family Quality of Life Among Families With a Member Who is a Cancer Patient*: *NCT00544336 / VICC SUPP 0737 VU-VICC-SUPP-0737 VU-VICC-IRB-IRB-070598*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544336. Ausschlussgrund 1

111. ClinicalTrialsGOV 2014. *Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain*: *NCT00538850 / INS-05-001 CDR0000581128*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850. Ausschlussgrund 1

112. ClinicalTrialsGOV 2016. *Fluconazole in Preventing Mucositis in Patients Undergoing Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00002533 / 19920577 CDR0000078457 NCI-V93-0288 SCCC-1992110*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002533. Ausschlussgrund 1

113. ClinicalTrialsGOV 2015. *Fractional CO2 Laser Assisted Photodynamic Therapy*: *NCT01260987 / H-1-2010-044 2010-020179-22*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260987. Ausschlussgrund 1

114. ClinicalTrialsGOV 2017. *French National Database of Rare Dermatological Cancers*: *NCT03210935 / NI_2014_60*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935. Ausschlussgrund 9

115. ClinicalTrialsGOV 2011. *Functional MRI in Finding Hypoxia in Patients Undergoing Chemotherapy and Radiation Therapy for Stage III or Stage IV Head and Neck Cancer*: *NCT00896350 / CDR0000637640 SCCC-02308*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896350. Ausschlussgrund 4

116. ClinicalTrialsGOV 2013. *Gefitinib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Head and Neck Cancer or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00068497 / NCI-2012-03171 S0322 U10CA032102 CDR0000322890*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068497. Ausschlussgrund 1

117. ClinicalTrialsGOV 2012. *Gemcitabine and Doxorubicin in Treating Patients With Recurrent or Progressive Head and Neck Cancer*: *NCT00509665 / CDR0000558049 MUSC-100838*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509665. Ausschlussgrund 1

118. ClinicalTrialsGOV 2013. *GM-CSF Mouthwash for Preventing and Treating Mucositis in Patients Who Are Undergoing Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00293462 / CDR0000459510 UCSF-H452-26184-03 FCCC-4626*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293462. Ausschlussgrund 4

119. ClinicalTrialsGOV 2013. *Growth Factor Levels in the Blood of Patients Undergoing Radiation Therapy for Epithelial Cancer*: *NCT00897793 / VICC RAD 0576 P30CA068485 VU-VICC-RAD-0576*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897793. Ausschlussgrund 1

120. ClinicalTrialsGOV 2013. *Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy*: *NCT01980264 / 200903064D*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980264. Ausschlussgrund 4

121. ClinicalTrialsGOV 2015. *Head & Neck Cancer Survivorship: Physical and Functional Status*: *NCT00751816 / CDR0000613863 VU-VICC-SUPP-0843*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751816. Ausschlussgrund 4

122. ClinicalTrialsGOV 2017. *High-dose ICE With Amifostine*: *NCT00003657 / 98-068 P30CA006516 DFCI-98068 ALZA-97-038-ii NCI-V98-1491*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003657. Ausschlussgrund 4

123. ClinicalTrialsGOV 2012. *Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00803907 / 0559/07*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803907. Ausschlussgrund 1

124. ClinicalTrialsGOV 2013. *Imiquimod Cream in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00079300 / CDR0000355151 NCI-02-CC-0289 3M-1454-IMIQ*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079300. Ausschlussgrund 1

125. ClinicalTrialsGOV 2013. *Immunoreactivity to Cetuximab in Cancer Patients*: *NCT00896896 / VICC HN 0668 VU-VICC-HN-0668*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896896. Ausschlussgrund 4

126. ClinicalTrialsGOV 2014. *Insomnia in Patients Undergoing Chemotherapy and Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00616590 / CDR0000583565 P30CA068485 VU-VICC-SUPP-0742*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616590. Ausschlussgrund 4

127. ClinicalTrialsGOV 2015. *Interest of a Systematic Biopsy for Hard-to-heal Leg Ulcers*: *NCT00709631 / 00006477*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709631. Ausschlussgrund 1

128. ClinicalTrialsGOV 2013. *Intralesional Cryosurgery for Basal Cell Carcinoma - a Feasibility Study*: *NCT01633515 / EMC-12-0032-CTIL*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633515. Ausschlussgrund 2

129. ClinicalTrialsGOV 2017. *Intraoperative Margin Assessment During Mohs Surgery*: *NCT02750033 / CR-16-049*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750033. Ausschlussgrund 4

130. ClinicalTrialsGOV 2017. *Intron-A/Aldara Combination Therapy for Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT00581425 / HSC-MS-06-0478 OSP-24412*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581425. Ausschlussgrund 1

131. ClinicalTrialsGOV 2015. *Investigation of a Behavioral Substitute for Sunbathing*: *NCT00403377 / CDR0000499830 R21CA109670 UMASS-MCC-H-12102 UMASS-MCC-H-11924*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403377. Ausschlussgrund 4

132. ClinicalTrialsGOV 2016. *Investigation of the Safety and Tolerability of BSCT (Anti-nf-P2X7) 10% Ointment*: *NCT02587819 / Protocol BSCT-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587819. Ausschlussgrund 1

133. ClinicalTrialsGOV 2012. *IPI-926 Extension Protocol for Continuation of Treatment With IPI-926*: *NCT01609179 / IPI-926-09*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609179. Ausschlussgrund 4

134. ClinicalTrialsGOV 2015. *Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma*: *NCT02507076 / 11-12-411 NCI-2013-01218 11-103 P30CA013330*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507076. Ausschlussgrund 9

135. ClinicalTrialsGOV 2013. *Isotretinoin in Preventing Skin Cancer*: *NCT00025012 / CDR0000076973 NIAMS-91-AR-0161 NCI-91-C-0161*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025012. Ausschlussgrund 1

136. ClinicalTrialsGOV 2017. *Laser Assisted Drug Delivery in the Treatment of Superficial Non Melanoma Skin Cancer: a Randomized Controlled Trial*: *NCT03012009 / EC/2014/0735*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012009. Ausschlussgrund 9

137. ClinicalTrialsGOV 2017. *Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms*: *NCT01893892 / SKIN0018 NCI-2013-01269 27478 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892. Ausschlussgrund 4

138. ClinicalTrialsGOV 2010. *Liposomal Lurtotecan Plus Cisplatin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT00006036 / I133 CAN-NCIC-IND133 NEXSTAR-110-05 CDR0000068051*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006036. Ausschlussgrund 2

139. ClinicalTrialsGOV 2013. *L-lysine in Treating Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Therapy With or Without Chemotherapy For Head and Neck Cancer*:

NCT01155609 / 7101 NCI-2010-01425. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155609. Ausschlussgrund 4

140. ClinicalTrialsGOV 2016. *Long Term Prospective Study Evaluating Effectiveness of Narrow Margins for Low-Risk Head and Neck Basal Cell Carcinomas*: *NCT01903239 / IRB#11D.479*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903239. Ausschlussgrund 1

141. ClinicalTrialsGOV 2016. *Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02662244 / 160062*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662244. Ausschlussgrund 1

142. ClinicalTrialsGOV 2009. *Low Fat Diet to Prevent Disease Progression in Patients With Skin Cancer*: *NCT00003097 / CDR0000065820 BCM-H-109 NCI-P97-0105*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003097. Ausschlussgrund 2

143. ClinicalTrialsGOV 2017. *Megestrol to Limit Weight Loss and Improve Quality of Life in Treating Patients With Head and Neck Cancer*: *NCT00006799 / REBACDR0000068329 CCCWFU-97300 CCCWFU-0009 CCCWFU-BG00-228 NCI-P00-0174*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006799. Ausschlussgrund 4

144. ClinicalTrialsGOV 2010. *Metvix PDT in Patients With "High Risk" Basal Cell Carcinoma*: *NCT00473343 / PC T310/00*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473343. Ausschlussgrund 1

145. ClinicalTrialsGOV 2010. *Metvix PDT Versus Cryotherapy in Patients With Primary Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00469417 / PC T304/99*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469417. Ausschlussgrund 1

146. ClinicalTrialsGOV 2012. *Microarray Analysis of microRNA Expression in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01498250 / microRNA6*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498250. Ausschlussgrund 4

147. ClinicalTrialsGOV 2009. *Mohs Versus Traditional Surgery - Basal-Cell Carcinomas (BCC)*: *NCT00699829 / P070158*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699829. Ausschlussgrund 4

148. ClinicalTrialsGOV 2017. *Molecular Characterization of Cutaneous Tumors*: *NCT03092830 / 0515-15-RMC*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092830. Ausschlussgrund 9

149. ClinicalTrialsGOV 2017. *Morbidity After Diagnosis and Treatment of Breast Cancer Patients*: *NCT00027118 / 020045 02-CC-0045*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027118. Ausschlussgrund 1

150. ClinicalTrialsGOV 2011. *MRI Mapping in Planning Radiation Therapy to the Base of Skull and Brain in Patients With Nonmetastatic Head and Neck Cancer*: *NCT00984074 / CDR0000654169 UPCC-808258*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984074. Ausschlussgrund 4

151. ClinicalTrialsGOV 2012. *MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma*: *NCT00020579 / 010124 01-C-0124 NCI-2792 CDR0000068615*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579. Ausschlussgrund 2

152. ClinicalTrialsGOV 2015. *Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo*: *NCT00574392 / 06-136*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574392. Ausschlussgrund 1

153. ClinicalTrialsGOV 2017. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02 (ML29328)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035188. Ausschlussgrund 9

154. ClinicalTrialsGOV 2017. *New Versus Approved Methyl-aminolevulinate Photodynamic Therapy (MAL-PDT) Regime in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01482104 / EC-004 2011-004797-28*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482104. Ausschlussgrund 1

155. ClinicalTrialsGOV 2012. *NGR-TNF in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00098943 / EORTC-16041 MOLMED-EORTC-16041 EUDRACT-2004-000950-21*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098943. Ausschlussgrund 1

156. ClinicalTrialsGOV 2016. *Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina*: *NCT02438644 / ML29740*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644. Ausschlussgrund 2

157. ClinicalTrialsGOV 2017. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674009. Ausschlussgrund 2

158. ClinicalTrialsGOV 2016. *One-stop-shop Study for Treatment of Basal Cell Carcinoma Using Reflectance Confocal Microscopy*: *NCT02285790 / B-OSS 2014_244*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285790. Ausschlussgrund 1

159. ClinicalTrialsGOV 2010. *Open-label Study to Evaluate Clearance of Superficial Basal Cell Carcinoma After Use of Imiquimod 5% Cream*: *NCT00189306 / 1413-IMIQ*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189306. Ausschlussgrund 1

160. ClinicalTrialsGOV 2017. *Open-label Trial of SUBA™-Itraconazole (SUBA-Cap) in Subjects With Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome (BCCNS)*: *NCT02354261 / HP2001 SCORING*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354261. Ausschlussgrund 1

161. ClinicalTrialsGOV 2017. *Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment*: *NCT00540566 / NIH-LAMPP-1996-200*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566. Ausschlussgrund 4

162. ClinicalTrialsGOV 2016. *Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers*: *NCT02666833 / 2015P002339*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666833. Ausschlussgrund 4

163. ClinicalTrialsGOV 2017. *Optimizing Photodynamic Therapy of Cutaneous Neoplastic Diseases Via Structured Illumination and Real-time Dosimetry*: *NCT00784108 / NIH-LAMMP-2008-6439*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784108. Ausschlussgrund 4

164. ClinicalTrialsGOV 2016. *Oxaliplatin and Capecitabine in Treating Patients With Relapsed or Metastatic Head and Neck Cancer*: *NCT00448552 / 20030243 SCCC-2003050 WIRB-20060071*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448552. Ausschlussgrund 1

165. ClinicalTrialsGOV 2013. *Paclitaxel and Cisplatin Plus Radiation Therapy Followed by Filgrastim in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer or Lung Cancer*: *NCT00021333 / CDR0000068770 P30CA006927 FCCC-99025 NCI-G01-1983*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021333. Ausschlussgrund 1

166. ClinicalTrialsGOV 2017. *PD-1 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy*: *NCT03132636 / R2810-ONC-1620 2016-003122-16*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132636. Ausschlussgrund 9

167. ClinicalTrialsGOV 2010. *PDT With Metvix 160 mg/g Cream Versus PDT With Placebo Cream in Patients With Primary Nodular Basal Call Carcinoma*: *NCT00472043 / PC T308/00*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472043. Ausschlussgrund 1

168. ClinicalTrialsGOV 2010. *PDT With Metvix® 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT00472459 / PC T313/03*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472459. Ausschlussgrund 1

169. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / SKIN0031 NCI-2015-01869 350 P30CA124435 IRB-34925*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948. Ausschlussgrund 1

170. ClinicalTrialsGOV 2015. *Pemetrexed Disodium and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01172028 / 05-0108-04 P30CA023074 UARIZ-05-0108-01 UARIZ-HSC0529 UARIZ-SRC17855 LILLY-UARIZ-05-0108-01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172028. Ausschlussgrund 1

171. ClinicalTrialsGOV 2016. *PEP005 Gel - Evaluation of the Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel on a Superficial Basal Cell Carcinoma on the Trunk or Extremities*: *NCT01325688 / PEP005-037*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325688. Ausschlussgrund 1

172. ClinicalTrialsGOV 2011. *Periocular Basal Cell Carcinoma (BCC): Permanent vs. Frozen Section Pathological Control*: *NCT00663650 / 01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663650. Ausschlussgrund 1

173. ClinicalTrialsGOV 2011. *PET Scans in Patients With Head And Neck Cancer Who Are Undergoing 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy And Intensity-Modulated Radiation Therapy*: *NCT00809016 / CDR0000626776 COL-0606 COL-TEPORL COL-RCB 2007-A00291-52 INCA-RECF0488*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809016. Ausschlussgrund 4

174. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / CC#122011*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626. Ausschlussgrund 2

175. ClinicalTrialsGOV 2009. *Photochemical Tissue Bonding*: *NCT00586040 / 2006p001528*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586040. Ausschlussgrund 1

176. ClinicalTrialsGOV 2010. *Photodynamic Therapy (PDT) With Metvix Cream 160 mg/g Versus PDT With Placebo Cream in Patients With Primary Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00472108 / PC T307/00*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472108. Ausschlussgrund 1

177. ClinicalTrialsGOV 2017. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639117. Ausschlussgrund 1

178. ClinicalTrialsGOV 2011. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00017485 / CDR0000068696 P30CA016056 RPCI-DS-95-34 NCI-G01-1953*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017485. Ausschlussgrund 1

179. ClinicalTrialsGOV 2013. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00002963 / DS 92-42 RPCI-DS-92-42 NCI-V97-1191*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002963. Ausschlussgrund 1

180. ClinicalTrialsGOV 2013. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00002975 / CDR0000065494 RPCI-DS-96-55 NCI-G97-1224*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002975. Ausschlussgrund 1

181. ClinicalTrialsGOV 2011. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer or Solid Tumors Metastatic to the Skin*: *NCT00023790 / CWRU1Y97 U01CA062502 P30CA043703 CWRU-1Y97 NCI-T99-0007 CASE-1Y97*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023790. Ausschlussgrund 1

182. ClinicalTrialsGOV 2014. *Photodynamic Therapy Using Aminolevulinic Acid in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00747903 / CDR0000613601 DUSA-PDT-BCC-06*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747903. Ausschlussgrund 1

183. ClinicalTrialsGOV 2016. *Photodynamic Therapy Using Blue Light or Red Light in Treating Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02258243 / CASE2614 NCI-2014-02037 CASE 2614 P30CA043703*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258243. Ausschlussgrund 1

184. ClinicalTrialsGOV 2017. *Photodynamic Therapy Using HPPH in Treating Patients Undergoing Surgery for Primary or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00470496 / I 74606 NCI-2010-01941 P30CA016056*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470496. Ausschlussgrund 4

185. ClinicalTrialsGOV 2014. *Photodynamic Therapy Using Methyl-5-Aminolevulinate Hydrochloride Cream in Determining Pain Threshold in Patients With Skin Cancer*: *NCT01292668 / I 175410 NCI-2010-02319*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292668. Ausschlussgrund 1

186. ClinicalTrialsGOV 2011. *Photodynamic Therapy Using Silicon Phthalocyanine 4 in Treating Patients With Actinic Keratosis, Bowen's Disease, Skin Cancer, or Stage I or Stage II Mycosis Fungoides*: *NCT00103246 / CASE1Y04 P30CA043703 CASE-CWRU-1Y04 10-03-01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103246. Ausschlussgrund 2

187. ClinicalTrialsGOV 2017. *Photographing the Skin During Photodynamic Therapy*: *NCT03167762 / 17/WS/0055*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167762. Ausschlussgrund 9

188. ClinicalTrialsGOV 2015. *Physician-Initiated Stop-Smoking Program for Patients Receiving Treatment for Early-Stage Cancer*: *NCT00002520 / CDR0000078281 U10CA021115 E-1Y92 NCI-P93-0042*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002520. Ausschlussgrund 1

189. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot Biomarker Trial to Evaluate the Efficacy of Itraconazole in Patients w/ Basal Cell Carcinomas*: *NCT01108094 / SKIN0004-TX SU-04162010-5722 17365*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108094. Ausschlussgrund 4

190. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SKIN0009 SU-09022011-8371 21759*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529450. Ausschlussgrund 2

191. ClinicalTrialsGOV 2014. *Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS*: *NCT01245972 / HRPP-101001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245972. Ausschlussgrund 1

192. ClinicalTrialsGOV 2012. *Post-occlusive Reactive Hyperemia and Basal-cell Carcinoma*: *NCT01455363 / IC 2011-01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455363. Ausschlussgrund 4

193. ClinicalTrialsGOV 2012. *Potential Biomarkers for Bevacizumab-Induced High Blood Pressure in Patients With Solid Tumor*: *NCT01096381 / VICC BRE 0983 P30CA068485 VU-VICC-BRE-0983*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096381. Ausschlussgrund 4

194. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pulsed Dye Laser in Treating Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT02125669 / FF57/2012*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125669. Ausschlussgrund 1

195. ClinicalTrialsGOV 2017. *Randomized Pilot Study of Treatment for BCC Using the Multiplex 595/1064 nm Laser*: *NCT02270645 / 20120815*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270645. Ausschlussgrund 1

196. ClinicalTrialsGOV 2011. *Rates of Positive Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Re-excisions*: *NCT01403480 / 0064-11-RMB-CTIL*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403480. Ausschlussgrund 4

197. ClinicalTrialsGOV 2017. *RCM to Diagnose BCC - Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose Basal Cell Carcinoma*: *NCT03331874 / 206698(59-03-16)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331874. Ausschlussgrund 6

198. ClinicalTrialsGOV 2008. *Recurrence Rate and Esthetic Outcome After Excision of Basal Cell Carcinomas Excluded From Trial NCT00515970*: *NCT00639652 / 16/2008BO2*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639652. Ausschlussgrund 6

199. ClinicalTrialsGOV 2016. *Reflectance Confocal Microscopy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02623101 / RCM-onco ZonMw-1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623101. Ausschlussgrund 9

200. ClinicalTrialsGOV 2017. *Reflectance Confocal Microscopy of Wounds During Moh's Surgery: Feasibility Testing of a Mosaicing Algorithm for Intraoperative Imaging of Cancer Margins*: *NCT01872130 / 12-239*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872130. Ausschlussgrund 4

201. ClinicalTrialsGOV 2017. *S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00937417 / S0716 SWOG-S0716*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417. Ausschlussgrund 2

202. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00578214 / 07-000848*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578214. Ausschlussgrund 1

203. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety and Efficacy of Oshadi D and Oshadi R in Basal Cell Carcinoma Patients Prior to Tumor Excision a Phase 2 Study*: *NCT02007317 / OS-BCC-P2-01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007317. Ausschlussgrund 1

204. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety and Efficacy Study for the Treatment of Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma With Photodynamic Therapy*: *NCT02144077 / ALA-BCC-CT008 2013-003241-42*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144077. Ausschlussgrund 1

205. ClinicalTrialsGOV 2011. *Safety and Efficacy Study of Imiquimod 5% Cream Applied 3x Per Week for 8 or 12 Weeks in Low Risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00204555 / BCC-IMI-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204555. Ausschlussgrund 2

206. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of a Fluorescent Marker to Visualize Cancer Cells*: *NCT02097875 / BB-001 ACTRN12614000115639*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097875. Ausschlussgrund 4

207. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold*: *NCT02059252 / SML001/13*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059252. Ausschlussgrund 2

208. ClinicalTrialsGOV 2017. *Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery*: *NCT02321982 / D15025*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321982. Ausschlussgrund 4

209. ClinicalTrialsGOV 2015. *Serum Concentration of Lidocaine After Local Injection During Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00793169 / MA-stu1404*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793169. Ausschlussgrund 4

210. ClinicalTrialsGOV 2017. *Set-back Suture Versus Traditional Vertical Mattress Suture*: *NCT01773447 / 247354*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773447. Ausschlussgrund 4

211. ClinicalTrialsGOV 2009. *Short Term Effects of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01015898 / pdt1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015898. Ausschlussgrund 5

212. ClinicalTrialsGOV 2015. *Side Effects of High-Dose Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Head and Neck Cancer*: *NCT00415025 / H-2004-0168 P30CA014520 WCCC-RO-03313 CDR0000515323*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415025. Ausschlussgrund 4

213. ClinicalTrialsGOV 2017. *Skin Cancer Screening Education Study*: *NCT02352428 / LEO-SCSES_1013*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352428. Ausschlussgrund 4

214. ClinicalTrialsGOV 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / SKIN0020 NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303041. Ausschlussgrund 2

215. ClinicalTrialsGOV 2016. *Spanish Registry of Mohs Surgery*: *NCT02310503 / FAE-MOH-2013-01*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310503. Ausschlussgrund 6

216. ClinicalTrialsGOV 2017. *Spectral Diagnosis of Cutaneous Malignancy*: *NCT00476905 / 2006-0856*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476905. Ausschlussgrund 4

217. ClinicalTrialsGOV 2017. *Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00851253 / CDR0000635094 BUMC-H-26649*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851253. Ausschlussgrund 2

218. ClinicalTrialsGOV 2017. *STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01367665 / MO25616 2011-000195-34*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665. Ausschlussgrund 2

219. ClinicalTrialsGOV 2017. *Strategies to Promote Skin Health*: *NCT03237013 / 2253101*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237013. Ausschlussgrund 9

220. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / ML28485 22355*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049. Ausschlussgrund 2

221. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Interest of Vismodegib as Neo-adjuvant Treatment of Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02667574 / 2013_36 2013-004338-13*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667574. Ausschlussgrund 2

222. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of ASN-002 to Treat Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Individuals With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT03208296 / ASN-002-002*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208296. Ausschlussgrund 9

223. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of BMS-833923 in Two Specific Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02100371 / CA194-103*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100371. Ausschlussgrund 1

224. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Electronic Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell Carcinoma*: *NCT02939027 / BCCBrachy*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939027. Ausschlussgrund 1

225. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108121 / PEP005-002 2005/153*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108121. Ausschlussgrund 1

226. ClinicalTrialsGOV 2008. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108134 / PEP005-003 2005/154*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108134. Ausschlussgrund 1

227. ClinicalTrialsGOV 2017. *Studying DNA in Tissue Samples From Caucasian and African-American Cancer Patients Who Received Docetaxel on Clinical Trial CLB-9871*: *NCT01015963 / CALGB-60805 CDR0000617756 U10CA031946*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015963. Ausschlussgrund 4

228. ClinicalTrialsGOV 2013. *Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer*: *NCT00045006 / MSKCC-01021 CDR0000256306 ATON-0101 NCI-G02-2099*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006. Ausschlussgrund 1

229. ClinicalTrialsGOV 2016. *Superficial Basal Cell Cancer's Photodynamic Therapy: Comparing Three Photosensitises: HAL and BF-200 ALA Versus MAL*: *NCT02367547 / JointAPHSHC 2014-002746-50*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367547. Ausschlussgrund 1

230. ClinicalTrialsGOV 2014. *Superficial Basal Cell Carcinoma Treatment With Topical Photodynamic Therapy With Fractionated 5-aminolevulinic Acid 20% Versus Two Stage Methylaminolevulinate*: *NCT01491711 / NL38127*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491711. Ausschlussgrund 1

231. ClinicalTrialsGOV 2017. *Surgery Versus Combined Treatment With Curettage and Imiquimod for Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02242929 / NL50433.068.14*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242929. Ausschlussgrund 4

232. ClinicalTrialsGOV 2015. *T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant*: *NCT00089180 / NCI-2012-02619 UAB-0323 CDR0000378098 N01CN15136*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089180. Ausschlussgrund 1

233. ClinicalTrialsGOV 2017. *Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers*: *NCT02978625 / NCI-2016-01804 10057 P30CA072720 UM1CA186716*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625. Ausschlussgrund 9

234. ClinicalTrialsGOV 2016. *Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo*: *NCT02902822 / CLICCAILNEO_2*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902822. Ausschlussgrund 4

235. ClinicalTrialsGOV 2010. *Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer*: *NCT00049296 / CWRU4Y01 P30CA043703 CWRU-4Y01 NCI-G02-2123*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296. Ausschlussgrund 1

236. ClinicalTrialsGOV 2008. *The Evaluation of Oral Acitretin in the Treatment of Psoriasis, Cutaneous Disorders of Keratinization, Multiple Basal Cell Carcinomas and Other Retinoid Responsive Diseases*: *NCT00005660 / 770172 77-C-0172*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005660. Ausschlussgrund 6

237. ClinicalTrialsGOV 2010. *The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection*: *NCT00765193 / 19-175 ex 07/08*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193. Ausschlussgrund 4

238. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Role of Melanocyte in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02576769 / BCC1*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576769. Ausschlussgrund 6

239. ClinicalTrialsGOV 2017. *Tissue Sample Collection From Patients With Head and Neck Cancer and From Healthy Participants*: *NCT00898638 / CDR0000546682 P30CA068485 VU-VICC-HN-0356 VU-VICC-IRB-030062*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898638. Ausschlussgrund 4

240. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956889. Ausschlussgrund 9

241. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT00957229 / 2009-026 SHH-4685s*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229. Ausschlussgrund 2

242. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC*: *NCT00432185 / PEP005-009*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432185. Ausschlussgrund 1

243. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Safety, Local Tolerability, PK and PD of LDE225 on Sporadic Superficial and Nodular Skin Basal Cell Carcinomas (sBCC)*: *NCT01033019 / CLDE225B2204 2009-013665-26 EudraCT 2009-013665-26*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033019. Ausschlussgrund 2

244. ClinicalTrialsGOV 2017. *Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00663910 / CASE-9Z07-CC417 P30CA043703 P01CA084203 CC417*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663910. Ausschlussgrund 4

245. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Green Tea Ointment in Treatment of Superficial Skin Cancer*: *NCT02029352 / NL47392.068.13*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029352. Ausschlussgrund 1

246. ClinicalTrialsGOV 2013. *Topical Imiquimod Compared With Surgery in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00066872 / CDR0000320513 CRUK-LON-SINS-C7484/A2869 EU-20205*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066872. Ausschlussgrund 1

247. ClinicalTrialsGOV 2017. *Topical Itraconazole in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02120677 / NA_00077461*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120677. Ausschlussgrund 9

248. ClinicalTrialsGOV 2017. *Topical Itraconazole in Treating Patients With Basal Cell Cancer*: *NCT02735356 / SKIN0030 NCI-2016-00452 P30CA124435*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735356. Ausschlussgrund 4

249. ClinicalTrialsGOV 2017. *Topical Remetinostat in Treating Patient With Cutaneous Basal Cell Cancer*: *NCT03180528 / SKIN0037 NCI-2017-00981 40947*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180528. Ausschlussgrund 9

250. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Sirolimus in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome and in Healthy Participants*: *NCT00433485 / CDR0000522464 YALE-HIC-26866*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433485. Ausschlussgrund 4

251. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Chest and Back*: *NCT00783965 / CDR0000618240 5R01CA109584-05 U19CA081888*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783965. Ausschlussgrund 2

252. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Face*: *NCT00489086 / CDR0000551655 R01CA109584 P30CA082103*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489086. Ausschlussgrund 2

253. ClinicalTrialsGOV 2015. *Topical Vitamin D3, Diclofenac or a Combination of Both to Treat Basal Cell Carcinoma*: *NCT01358045 / MEC 10-2-088*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358045. Ausschlussgrund 1

254. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of Basal Cell Carcinomas With Methyl Aminolevulinate and Daylight*: *NCT01349361 / 2010-024517-31*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349361. Ausschlussgrund 1

255. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma (BCC) With Imiquimod 5% Cream After Curettage*: *NCT00314756 / BG04-484*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314756. Ausschlussgrund 1

256. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of Primary Basal Cell Carcinomas of the Skin With Combination of Topical Imiquimod and Cryosurgery*: *NCT01212562 / 75090409*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212562. Ausschlussgrund 1

257. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)*: *NCT01984892 / GCO 13-1687 BB-43984*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984892. Ausschlussgrund 2

258. ClinicalTrialsGOV 2016. *Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01556009 / 2011-077 ML28244*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009. Ausschlussgrund 2

259. ClinicalTrialsGOV 2017. *Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas (BCC) in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT02762084 / Pelle-926-201 2015-004274-15*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762084. Ausschlussgrund 1

260. ClinicalTrialsGOV 2011. *Two Studies to Determine if Verteporfin PDT is Effective & Safe in Treating Multiple Basal Cell Carcinoma of the Skin*: *NCT00049959 / VFI MBCC*

01 and VFI MBCC 02. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049959. Ausschlussgrund 9

261. ClinicalTrialsGOV 2005. *Ultrasound Biomicroscopy - Apoptosis*: *NCT00188370 / UHN REB 01-0508-C*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188370. Ausschlussgrund 4

262. ClinicalTrialsGOV 2009. *Use of an SPF30 Sunscreen and an After-sun-lotion in Skin Cancer Risk Patients*: *NCT00555633 / 16-015 ex 04/05*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555633. Ausschlussgrund 1

263. ClinicalTrialsGOV 2009. *Use of Otoscope as a Non-Invasive Tool for Diagnosis of Pilomatricoma*: *NCT00715819 / SU-07092008-1245 eProtocol #:13219*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715819. Ausschlussgrund 1

264. ClinicalTrialsGOV 2013. *Using Traditional Acupuncture in the Management of Cancer Treatment Related Lymphoedema*: *NCT00828516 / CDR0000632850 LJMC-AMWELL-SL EU-20903*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828516. Ausschlussgrund 1

265. ClinicalTrialsGOV 2017. *Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool*: *NCT02580916 / 11054*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580916. Ausschlussgrund 4

266. ClinicalTrialsGOV 2015. *Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer*: *NCT00019110 / CDR0000064330 NCI-95-C-0154 NCI-T94-0134N*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019110. Ausschlussgrund 1

267. ClinicalTrialsGOV 2013. *Vaccine Therapy Plus Biological Therapy in Treating Adults With Metastatic Solid Tumors*: *NCT00019331 / CDR0000065656 NCI-97-C-0141F NCI-T96-0078*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019331. Ausschlussgrund 2

268. ClinicalTrialsGOV 2015. *Video-Based Treatment Options for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02158650 / IRB00058881 DCOR-BCC IRB00074984 (VA IRB number)*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158650. Ausschlussgrund 4

269. ClinicalTrialsGOV 2017. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / UMCC 2014.022 HUM00082579*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408. Ausschlussgrund 4

270. ClinicalTrialsGOV 2014. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581. Ausschlussgrund 2

271. ClinicalTrialsGOV 2016. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / 1401183410*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104. Ausschlussgrund 1

272. ClinicalTrialsGOV 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / IRB-24313 NCI-2012-01055 SKIN0012*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331. Ausschlussgrund 1

273. ClinicalTrialsGOV 2017. *Vismodegib on Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma Under Real World Conditions*: *NCT02781389 / ML29828*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781389. Ausschlussgrund 9

274. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Clinical Trial to Determine the Efficacy of Five Years of Letrozole Compared to Placebo in Patients Completing Five Years of Hormonal Therapy Consisting of an Aromatase Inhibitor (AI) or Tamoxife.*: *2007-004266-40 / ICORG 06-32/NSABP B-42*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004266-40. Ausschlussgrund 1

275. EU-Clinical Trials Register 0000. *A CLINICO-PATHOLOGICAL PHASE II STUDY WITH TRANSLATIONAL ELEMENTS TO INVESTIGATE THE POSSIBLE INFECTIVE CAUSES OF NON-HODGKIN LYMPHOMA OF THE OCULAR ADNEXAE WITH PARTICULAR REFERENCE TO CHLAMYDIA .*: *2006-005795-41 / IELSG27*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005795-41. Ausschlussgrund 1

276. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Combined Clinical Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Nebulised RPL554 in Healthy Subjects, Allergic Asthmatics, and Allergic Rhinitics*: *2008-005048-17 / VRP080415*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005048-17. Ausschlussgrund 1

277. EU-Clinical Trials Register 0000. *A comparison of Metvix PDT with simple excision surgery in subjects with superficial Basal cell Carcinoma (sBCC)*: *2004-000063-10 / RD.03.SPR.29040*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000063-10. Ausschlussgrund 1

278. EU-Clinical Trials Register 0000. *A comparison of Metvix PDT with simple excision surgery in subjects with superficial Basal cell Carcinoma (sBCC)*: *2004-000063-10 / RD.03.SPR.29040*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000063-10. Ausschlussgrund 1

279. EU-Clinical Trials Register 0000. *A comparison of Metvix PDT with simple excision surgery in subjects with superficial Basal cell Carcinoma (sBCC)*: *2004-000063-10 / RD.03.SPR.29040*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000063-10. Ausschlussgrund 1

280. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administr.*: *2009-013665-26 / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013665-26. Ausschlussgrund 2

281. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administr.*: *2009-013665-26 / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013665-26. Ausschlussgrund 2

282. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of.*: *2008-005506-40 / CLDE225B2203*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005506-40. Ausschlussgrund 2

283. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of.*: *2008-005506-40 / CLDE225B2203*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005506-40. Ausschlussgrund 2

284. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chem.*: *2007-005182-35 / BO20906*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35. Ausschlussgrund 1

285. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study of Darbepoetin alfa for the Treatment of Anaemic Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *2009-016522-14 / 20090160*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016522-14. Ausschlussgrund 1

286. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, randomized, open-label dose finding study of RO0503821 in anemic patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer receiving first line myelosuppressive chemotherapy*: *2005-005405-37 / NH19960*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005405-37. Ausschlussgrund 1

287. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-centre, open-label, phase II study of the safety, efficacy and pharmacokinetic (PK) profile of CAP-232 administered through continuous intravenous infusion in patients with metastatic kidne.*: *2006-004857-86 / CTP_CAP001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004857-86. Ausschlussgrund 1

288. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Implants of CUV1647 for the Prophylactic Treatment of Pr.*: *2007-007015-89 / CUV011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007015-89. Ausschlussgrund 1

289. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Implants of CUV1647 for the Prophylactic Treatment of Pr.*: *2007-007015-89 / CUV011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007015-89. Ausschlussgrund 1

290. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Implants of CUV1647 for the Prophylactic Treatment of Pr.*: *2007-007015-89 / CUV011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007015-89. Ausschlussgrund 1

291. EU-Clinical Trials Register 0000. *A neoadjuvant study of chemotherapy versus endocrine therapy in postmenopausal patients with primary breast cancer*: *2006-003596-12 / C/21/07*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003596-12. Ausschlussgrund 1

292. EU-Clinical Trials Register 0000. *A parallel phase II study of Tarceva(r) (Erlotinib) in patients with advanced non-small cell lung cancer (Stage IIIB/IV) not pre-treated by chemotherapy including dose escalation to toxicity in curre.*: *2005-004782-41 / MO18660*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004782-41. Ausschlussgrund 1

293. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF PROLONGED THERAPY WITH SUBCUTANEOUS BORTEZOMIB TWICE MONTHLY ASSOCIATED WITH DEXAMETHASONE, IN RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PAT.*: *2013-000432-10 / 26866138MMY2084*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000432-10. Ausschlussgrund 1

294. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1 Dose Escalation Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, in Adult Patients With Nonhematological Malignancies, Followed by a Phase 2 of MLN8237 in Lung, Breast, Head and Neck, or G.*: *2008-006981-27 / C14007*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006981-27. Ausschlussgrund 1

295. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Dose-escalation of USL311 as Single Agent and in Combination with Lomustine (CCNU) in Subjects with Advanced Solid Tumors, with Subsequent Single Agent and Combination Phase 2 Cohorts f.*: *2015-004214-14 / P311-201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004214-14. Ausschlussgrund 1

296. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study of Lenalidomide in combination with Bendamustine (LEBEN) in relapsed and primary refractory Hodgkin Lymphoma*: *2011-002810-35 / LEBEN*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002810-35. Ausschlussgrund 1

297. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH-1, IN PATIENTS WITH ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED PROGRESSION OF DISEASE ON HEDGEHOG PATHWAY INHIB.*: *2016-003122-16 / R2810-ONC-1620*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16. Ausschlussgrund 1

298. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH-1, IN PATIENTS WITH ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED PROGRESSION OF DISEASE ON HEDGEHOG PATHWAY INHIB.*: *2016-003122-16 / R2810-ONC-1620*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16. Ausschlussgrund 1

299. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH-1, IN PATIENTS WITH ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA WHO EXPERIENCED PROGRESSION OF DISEASE ON HEDGEHOG PATHWAY INHIB.*: *2016-003122-16 / R2810-ONC-1620*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16. Ausschlussgrund 1

300. EU-Clinical Trials Register 0000. *(A Phase 2) STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE*

(Rd) FOLLOWED BY RITUXIMAB, AUTOGRAFT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE IN NEWLY DIAGNOSED WALDESTROM MA.: *2010-020868-38 / RV-WM-PI-0548*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020868-38. Ausschlussgrund 1

301. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT O.*: *2006-004553-17 / CC-4047-MMM-001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17. Ausschlussgrund 1

302. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 Wh.*: *2011-000051-16 / JX594-HEP018*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000051-16. Ausschlussgrund 1

303. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer*: *2010-021870-12 / 10TASQ10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021870-12. Ausschlussgrund 1

304. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3 STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF KARENITECIN VERSUS TOPOTECAN ADMINISTERED FOR 5 CONSECUTIVE DAYS EVERY 3 WEEKS IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER*: *2006-006950-81 / KTN32313R*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006950-81. Ausschlussgrund 1

305. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QPI-1002 for Prevention of Delayed Graft Function in Recipients of a Donation After Brain Death .*: *2015-003078-33 / QRK306*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003078-33. Ausschlussgrund 1

306. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED W.*: *2014-004708-30 / DU176b-D-U311*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004708-30. Ausschlussgrund 1

307. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/II Study of Lenalidomide in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia*: *2009-017147-33 / AGMT_CMML1*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017147-33. Ausschlussgrund 1

308. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/II trial of lenalidomide combined with cyclophosphamide and intermediate dose dexamethasone in patients with primary (AL) systemic amyloidosis*: *2006-007082-36 / RV178*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007082-36. Ausschlussgrund 1

309. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase Ib study of metronomic Cyclophosphamide and Methotrexate combined with Zoledronic acid and Sirolimus in patients with solid tumor with bone metastasis and advanced pretreated Osteosarcoma*: *2014-000196-85 / IB_2014-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000196-85. Ausschlussgrund 1

310. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase Ib, Single Centre, Open Label, Parallel-Group, Controlled Study of Effects on Metabolic Control of an Oral Insulin Formulation in a Type 2 Diabetic Population*: *2006-006251-12 / DBTY 000/Capsulin/2Mar*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006251-12. Ausschlussgrund 1

311. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase Ib, Single Centre, Open Label, Parallel-Group, Controlled Study of Effects on Metabolic Control of an Oral Insulin Formulation in a Type 2 Diabetic Population*: *2006-006251-12 / DBTY 000/Capsulin/2Mar*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006251-12. Ausschlussgrund 1

312. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II feasibility trial of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma*: *2004-004273-28 / EORTC 08031*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004273-28. Ausschlussgrund 1

313. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II international multicentre randomised open label study of oral steroid sulphatase inhibitor BN83495 versus megestrol acetate (MA) in women with advanced or recurrent endometrial cancer*: *2009-010613-68 / X-55-58064-004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010613-68. Ausschlussgrund 1

314. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Single Arm Study of the use of CODOX-M/IVAC with Rituximab (R-CODOX-M/IVAC) in the treatment of patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) or Burkitt's Lymphoma (BL) of Internat.*: *2005-003479-19 / UCL/05/134*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003479-19. Ausschlussgrund 1

315. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Study of Intravenous (IV) Vinflunine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelium Revised Protocol #01, version 2.0 incorporating .*: *2005-001463-64 / CA183-001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001463-64. Ausschlussgrund 1

316. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Study of PM01183 as Second-line Treatment in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer*: *2010-024292-30 / PM1183-B-001-10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024292-30. Ausschlussgrund 1

317. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study of ruxolitinib (INCB018424) to evaluate efficacy and safety in Patients with Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *2013-004370-10 / RUXO_LMMC-PRO_1401*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004370-10. Ausschlussgrund 1

318. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study of the efficacy of the combination of ofatumumab with fludarabine and cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory Waldenström's Macroglobulinemia*: *2012-004998-53 / OMB116024*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004998-53. Ausschlussgrund 1

319. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC)*: *2008-004988-19 / fides*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004988-19. Ausschlussgrund 1

320. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Dose Ranging Single Centre, Single Blind, Parallel-group, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Effects on Metabolic Control of an Oral Insulin Formulation in a Type II Diabe.*: *2005-004753-95 / DBTY 000/Capsulin/1Mar*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004753-95. Ausschlussgrund 1

321. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Dose Ranging Single Centre, Single Blind, Parallel-group, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Effects on Metabolic Control of an Oral Insulin Formulation in a Type II Diabe.*: *2005-004753-95 / DBTY 000/Capsulin/1Mar*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004753-95. Ausschlussgrund 1

322. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, dose ranging, multicenter, double-blind, placebo controlled study to evaluate safety and efficacy of (R)-roscovitine in subjects with Cystic Fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mu.*: *2015-002911-13 / RB15.098*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002911-13. Ausschlussgrund 1

323. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 Nevoid Basal Cell .*: *2010-023819-34 / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023819-34. Ausschlussgrund 2

324. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 Nevoid Basal Cell .*: *2010-023819-34 / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023819-34. Ausschlussgrund 2

325. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Docetaxel in Subjects with Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma*: *2009-015738-31 / 155-CL-034*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015738-31. Ausschlussgrund 1

326. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Rituximab In Previously Treated Subjects With CD20-Positive B Cell Non-*

Hodgkin's Lymphoma Who Are Ineligible For Or Have Previously Received .: *2009-010777-20 / 155-CL-031*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20. Ausschlussgrund 1

327. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 2

328. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004113-13 / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004113-13. Ausschlussgrund 2

329. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Randomised, Multi-Centre Study Evaluating Lapatinib in Combination with Vinorelbine or Capecitabine in Women with ErbB2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer*: *2009-009885-15 / LAP112620*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009885-15. Ausschlussgrund 1

330. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, randomised, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib in combination with pemetrexed versus cisplatin plus pemetrexed, as first-line therapy in subjects with st.*: *2008-002144-42 / VEG111128*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002144-42. Ausschlussgrund 1

331. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2010-022629-14 / CLDE225A2201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022629-14. Ausschlussgrund 2

332. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2010-022629-14 / CLDE225A2201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022629-14. Ausschlussgrund 2

333. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II/III STUDY OF INTRAPERITONEAL (IP) PLUS INTRAVENOUS (IV) CHEMOTHERAPY VERSUS IV CARBOPLATIN PLUS PACLITAXEL IN PATIENTS WITH EPITHELIAL OVARIAN CANCER OPTIMALLY DEBULKED AT SURGERY FOLLOW.*: *2009-012859-21 / OV.21*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012859-21. Ausschlussgrund 1

334. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIa Open Label, Randomized Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Vintafolide and the Combination of Vintafolide and Paclitaxel Compared to Paclitaxel in Subjects with Advanced .*: *2012-005170-65 / MK-8109-004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005170-65. Ausschlussgrund 1

335. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb study of topic DAC-0060, a synthetic histone deacetylase inhibitor, plus Tazarotene in patients with cutaneous basal cell carcinoma (BCC)*: *2013-003336-72 / 81413F*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003336-72. Ausschlussgrund 1

336. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb study of topic DAC-0060, a synthetic histone deacetylase inhibitor, plus Tazarotene in patients with cutaneous basal cell carcinoma (BCC)*: *2013-003336-72 / 81413F*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003336-72. Ausschlussgrund 1

337. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb study of topic DAC-0060, a synthetic histone deacetylase inhibitor, plus Tazarotene in patients with cutaneous basal cell carcinoma (BCC)*: *2013-003336-72 / 81413F*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003336-72. Ausschlussgrund 1

338. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III clinical trial comparing infusional 5-Fluorouracil (5-FU), Leucovorin and Oxaliplatin (mFOLFOX -6) every 2 weeks with Bevacizumab to the same regimen without Bevacizumab for the treatme.*: *2005-000331-14 / ICORG 05-02/NSABP C-08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000331-14. Ausschlussgrund 1

339. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Clinical Trial Comparing TC to TAC for Women with Node-Positive or High-Risk Node-Negative, HER2-Negative Breast Cancer*: *2010-021587-15 / ICORG10-04NSABP-B46I*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021587-15. Ausschlussgrund 1

340. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III national, multicentre, randomized open-label study with Lenalidomide/Dexamethasone versus Lenalidomide/Dexamethasone and autologous stem cell transplantation followed by Lenalidomide m.*: *2009-013856-61 / ReLApsE_RV-MM-GMMG-340*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013856-61. Ausschlussgrund 1

341. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III randomized trial of metformin versus placebo on recurrence and survival in early stage breast cancer*: *2011-005230-18 / MA.32*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005230-18. Ausschlussgrund 1

342. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUNITINIB (SU011248, SUTENT(r)) VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ADVANCED/METASTATIC WELL-DIFFERENTIATED PANCREATIC ISLET CELL TUMORS*: *2006-004022-87 / A6181111*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004022-87. Ausschlussgrund 1

343. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma*: *2009-011020-65 / EORTC21081*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011020-65. Ausschlussgrund 1

344. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphami.*: *2005-004822-19 / ICORG 05-11/NSABP B-38*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19. Ausschlussgrund 1

345. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Multi-center, Randomized, Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Gemcitabine Alone vs. ON 01910.Na Combined with Gemcitabine in Patients with Previously Untreated Metas.*: *2012-003547-29 / 04-22*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003547-29. Ausschlussgrund 1

346. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of ASA404 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for locally advanced or metastatic (sta.*: *2007-006072-11 / CASA404A2301*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006072-11. Ausschlussgrund 1

347. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec.*: *2011-006087-49 / MEK115306*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49. Ausschlussgrund 1

348. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician's choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients*: *2013-000684-85 / PR-30-5010-C*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85. Ausschlussgrund 1

349. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot study of the treatment of facial nodular and nodulocystic basal cell carcinoma with double curettage and cautery followed by application of imiquimod to the base*: *2007-001961-14 / WN07DE002*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001961-14. Ausschlussgrund 1

350. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot study of the treatment of facial nodular and nodulocystic basal cell carcinoma with double curettage and cautery followed by application of imiquimod to the base*: *2007-001961-14 / WN07DE002*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001961-14. Ausschlussgrund 1

351. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot study of the treatment of facial nodular and nodulocystic basal cell carcinoma with double curettage and cautery followed by application of imiquimod to the base*: *2007-001961-14 / WN07DE002*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001961-14. Ausschlussgrund 1

352. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Pilot, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 4-Week Treatment Period Followed by a 4-week Observation Period and an Optional 4 Month Observation Period of the Sa.*: *2007-*

003787-21 / 201781-504. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003787-21. Ausschlussgrund 1

353. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2008-004945-27 / SHH4476g*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27. Ausschlussgrund 2

354. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2008-004945-27 / SHH4476g*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27. Ausschlussgrund 2

355. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2008-004945-27 / SHH4476g*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27. Ausschlussgrund 2

356. EU-Clinical Trials Register 0000. *A prospective phase II trial of cabazitaxel in male patients with chemotherapy pre-treated metastatic non-seminomatous germ-cell tumors*: *2013-000286-36 / IGR2012/1950*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000286-36. Ausschlussgrund 1

357. EU-Clinical Trials Register 0000. *A prospective, randomized, double dummy, double blind, multinational, multicenter trial comparing the safety and efficacy of sequential (intravenous/oral) moxifloxacin 400 mg once daily to intraven.*: *2006-001599-18 / BAY 12-8039/11974*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001599-18. Ausschlussgrund 1

358. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma*: *2007-003945-33 / RV-MM-PI-280*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003945-33. Ausschlussgrund 1

359. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised controlled, open label, phase II pilot study comparing the toxicity of rituximab plus CHOP chemotherapy with rituximab plus CHOP chemotherapy and bortezomib in adults with newly diagno.*: *2006-003333-33 / JJ0606*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003333-33. Ausschlussgrund 1

360. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised Phase III Study Comparing 5-FU, Leucovorin and Oxaliplatin versus 5FU, Leucovorin, Oxaliplatin and Bevacizumab in Patients with Stage II Colon Cancer at High Risk for Recurrence to Det.*: *2007-001195-36 / ICORG 06-39/ ECOG E5202*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001195-36. Ausschlussgrund 1

361. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against*

placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma: *2005-001474-27 / Baceca-030-BCC*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001474-27. Ausschlussgrund 1

362. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma*: *2005-001474-27 / Baceca-030-BCC*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001474-27. Ausschlussgrund 1

363. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMISED, OPEN-LABEL PHASE III TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BEXAROTENE (TARGRETIN) CAPSULES COMBINED WITH PUVA, COMPARED TO PUVA TREATMENT ALONE IN PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES*: *2004-003701-24 / 21011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003701-24. Ausschlussgrund 1

364. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 t.*: *2006-006819-75 / CRAD001C2324*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006819-75. Ausschlussgrund 1

365. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized multicentric phase II study of prolonged adjuvant Temozolomide or "stop and go" in glioblastoma patients : the PATSGO study*: *2006-004635-30 / UCL-ONCO-06-004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004635-30. Ausschlussgrund 1

366. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *2014-000323-25 / MK-3475-024*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25. Ausschlussgrund 1

367. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA*: *2015-003436-13 / 105RC101*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13. Ausschlussgrund 1

368. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Phase 3 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Cisplatin Monotherapy in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer*: *2006-003158-12 / H3E-MC-JMHR*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003158-12. Ausschlussgrund 1

369. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Phase II Biomarker Neoadjuvant Study of Sequential AC Followed by Ixabepilone Compared to Sequential AC Followed by Paclitaxel in Women with Early Stage Breast Cancer Not Overexpressin.*: *2006-003047-24 / CA163-100*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003047-24. Ausschlussgrund 1

370. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase III study of follow-up with or without Gefitinib (IressaTM) following chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*: *2004-001331-36 / EORTC 08021 - ILCP*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001331-36. Ausschlussgrund 1

371. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy*: *2007-006031-30 / GIM8 OVER*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006031-30. Ausschlussgrund 1

372. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, dose finding, repeat dose Phase II multicentre study of ODX for the treatment of patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and skeletal metastases*: *2015-005666-37 / ODX-003*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005666-37. Ausschlussgrund 1

373. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer*: *2005-005186-10 / EGF105485*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005186-10. Ausschlussgrund 1

374. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QPI-1002 for the Prevention of Acute Kidney Injury in Subjects at High Risk for AKI following Ca.*: *2015-003113-15 / QRK209*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003113-15. Ausschlussgrund 1

375. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC)*: *2014-002054-39 / ODX-002*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39. Ausschlussgrund 1

376. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of pazopanib as adjuvant therapy for subjects with localized or locally advanced RCC following nep.*: *2010-020965-26 / VEG113387*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020965-26. Ausschlussgrund 1

377. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment .*: *2008-004451-30 / H6Q-MC-S032*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30. Ausschlussgrund 1

378. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid B.*: *2010-019856-30 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019856-30. Ausschlussgrund 2

379. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid B.*: *2010-019856-30 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019856-30. Ausschlussgrund 2

380. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid B.*: *2010-019856-30 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019856-30. Ausschlussgrund 2

381. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 .*: *2012-003305-10 / MO28295*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10. Ausschlussgrund 2

382. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 .*: *2012-003305-10 / MO28295*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10. Ausschlussgrund 2

383. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 .*: *2012-003305-10 / MO28295*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10. Ausschlussgrund 2

384. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic .*: *2014-004698-17 / MedOPP067*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17. Ausschlussgrund 1

385. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, multicentre, phase III study of Erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line, platinum-based chemotherapy for high-risk Stage I an.*: *2004-004333-34 / EORTC 55041*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004333-34. Ausschlussgrund 1

386. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, observer blind, multinational phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz(r)) in comparison to Metvix(r) in the treatment of non-aggressive basal cell carcin.*: *2013-003241-42 / ALA-BCC-CT008*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003241-42. Ausschlussgrund 1

387. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, observer blind, multinational phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz(r)) in comparison to Metvix(r) in the treatment of non-aggressive basal cell carcin.*: *2013-003241-42 / ALA-BCC-CT008*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003241-42. Ausschlussgrund 1

388. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, observer blind, multinational phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz(r)) in comparison to Metvix(r) in the treatment of non-aggressive basal cell carcin.*: *2013-003241-42 / ALA-BCC-CT008*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003241-42. Ausschlussgrund 1

389. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment NaÃ¯ve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.*: *2014-001473-14 / MK-3475-042*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14. Ausschlussgrund 1

390. EU-Clinical Trials Register 0000. *A risk-adapted strategy of the use of dose-dense chemotherapy in patient with poor-prognosis dissemined non-seminomatous germ cell tumors. GETUG 13 / 0206*: *2005-001072-13 / GETUG 13*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001072-13. Ausschlussgrund 1

391. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Scandinavian Sarcoma Group treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall*: *2007-001152-39 / SSG XX*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001152-39. Ausschlussgrund 1

392. EU-Clinical Trials Register 0000. *A single arm, multicenter phase II trial of RAD001 as monotherapy in the treatment of advanced papillary renal cell cancer*: *2008-006181-28 / CRAD001LFR08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006181-28. Ausschlussgrund 1

393. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2011-000195-34 / MO25616*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34. Ausschlussgrund 2

394. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2011-000195-34 / MO25616*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34. Ausschlussgrund 2

395. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2011-000195-34 / MO25616*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000195-34. Ausschlussgrund 2

396. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single-Arm Multi-Center Trial of Bendamustine given with Ofatumumab (BendOfa) in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*: *2009-017663-42 / GIMEMACLL0809*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017663-42. Ausschlussgrund 1

397. EU-Clinical Trials Register 0000. *A THREE MONTH PROSPECTIVE OPEN LABEL STUDY OF THERAPY WITH FRAGMIN(r) (DALTEPARIN SODIUM INJECTION) IN CHILDREN WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH OR WITHOUT MALIGNANCIES*: *2016-000394-21 / A6301094*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000394-21. Ausschlussgrund 1

398. EU-Clinical Trials Register 0000. *A treatment strategy of the Use of 1st line Chemotherapy in Patients with Poor-Prognosis Disseminated Non-Seminomatous Germ Cell Tumors based on tumor marker decline: A Phase II Trial of paclitaxel.*: *2014-001270-33 / GCTSK003*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001270-33. Ausschlussgrund 1

399. EU-Clinical Trials Register 0000. *A trial comparing Metvix(r) photodynamic therapy (PDT) followed by Mohs micrographic surgery with Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma (BCC)*: *2005-004262-16 / PDTMohs05*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004262-16. Ausschlussgrund 1

400. EU-Clinical Trials Register 0000. *A trial comparing Metvix(r) photodynamic therapy (PDT) followed by Mohs micrographic surgery with Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma (BCC)*: *2005-004262-16 / PDTMohs05*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004262-16. Ausschlussgrund 1

401. EU-Clinical Trials Register 0000. *A trial comparing Metvix(r) photodynamic therapy (PDT) followed by Mohs micrographic surgery with Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma (BCC)*: *2005-004262-16 / PDTMohs05*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004262-16. Ausschlussgrund 1

402. EU-Clinical Trials Register 0000. *ADJUVANT AXITINIB TREATMENT OF RENAL CANCER: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF ADJUVANT AXITINIB VS. PLACEBO IN SUBJECTS AT HIGH RISK OF RECURRENT RCC*: *2013-003905-24 / AP311736*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003905-24. Ausschlussgrund 1

403. EU-Clinical Trials Register 0000. *An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with advanced stage, asymptomatic, non-bulky fillicular lymphoma*: *2004-001621-16 / 04516*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001621-16. Ausschlussgrund 1

404. EU-Clinical Trials Register 0000. *An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Adva.*: *2005-005077-29 / D4200C00058*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29. Ausschlussgrund 1

405. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open Label, Multicentre, Single Arm Study to Characterise the Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib 250 mg (IRESSA(tm)) as First line Treatment in Caucasian Patients, who have Epidermal Gr.*: *2010-018614-70 /*

D791AC00014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018614-70. Ausschlussgrund 1

406. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto.*: *2010-022253-42 / CTU10.041/BRd*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42. Ausschlussgrund 1

407. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide.*: *2008-003829-16 / RV-MM-DSMM-0279*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003829-16. Ausschlussgrund 1

408. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label study to investigate the pharmacodynamics of a repeat dose regimen of bevacizumab (10mg/kg q2w) and escalating repeat doses of pazopanib in renal cell carcinoma*: *2008-005053-38 / VDF111687*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005053-38. Ausschlussgrund 1

409. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer*: *2005-000402-32 / EU-CCBE-2003*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000402-32. Ausschlussgrund 1

410. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge.*: *2009-015459-25 / CTKI258A2302*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015459-25. Ausschlussgrund 1

411. EU-Clinical Trials Register 0000. *Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study - the Caravaggio study*: *2016-003093-40 / FADOI_032016*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003093-40. Ausschlussgrund 1

412. EU-Clinical Trials Register 0000. *Apixaban for treatment of venous thrombosis in patients with cancer*: *2014-005439-15 / CAP*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005439-15. Ausschlussgrund 1

413. EU-Clinical Trials Register 0000. *ARTemis : Avastin(r) Randomised Trial with nEo-adjuvant cheMotherapy for patients wIth early breaSt cancer*: *2008-002322-11 / ARTemis*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002322-11. Ausschlussgrund 1

414. EU-Clinical Trials Register 0000. *AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL*: *2008-001451-21 / A4061032*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001451-21. Ausschlussgrund 1

415. EU-Clinical Trials Register 0000. *BEHANDLING AF BASALCELLE KARCINOMER MED METHYL AMINOLEVULINAT OG DAGSLYS*: *2010-024517-31 / 16-12-2010ver1.0*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024517-31. Ausschlussgrund 8

416. EU-Clinical Trials Register 0000. *BEHANDLING AF BASALCELLE KARCINOMER MED METHYL AMINOLEVULINAT OG DAGSLYS*: *2010-024517-31 / 16-12-2010ver1.0*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024517-31. Ausschlussgrund 8

417. EU-Clinical Trials Register 0000. *BEHANDLING AF BASALCELLE KARCINOMER MED METHYL AMINOLEVULINAT OG DAGSLYS*: *2010-024517-31 / 16-12-2010ver1.0*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024517-31. Ausschlussgrund 8

418. EU-Clinical Trials Register 0000. *Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma*: *2010-020072-33 / BVD-CLEM 01-10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020072-33. Ausschlussgrund 1

419. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2012-002845-40 / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002845-40. Ausschlussgrund 1

420. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2012-002845-40 / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002845-40. Ausschlussgrund 1

421. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2012-002845-40 / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002845-40. Ausschlussgrund 1

422. EU-Clinical Trials Register 0000. *CANVAS: A Randomized Trial of Cvac (Autologous Dendritic Cells Pulsed with Recombinant Human Fusion Protein [Mucin 1-Glutathione S Transferase] Coupled to Oxidized Polymannose) as Maintenance Treat.*: *2011-000177-31 / CAN-004AB*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000177-31. Ausschlussgrund 1

423. EU-Clinical Trials Register 0000. *Chemoradiation with gemcitabine in combination with panitumumab for patients with locally advanced pancreatic cancer*: *2010-018327-26 / 20080686*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018327-26. Ausschlussgrund 1

424. EU-Clinical Trials Register 0000. *Controlled, Randomized, Prospective, Double-Blind, Multicenter, Phase I/II, Dose-Escalation Study of the Safety, PK, and Clinical Activity of I5NP for Prophylaxis of Delayed Graft Function in Patie.*: *2010-020989-20 /*

QRK.006 Part B. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020989-20. Ausschlussgrund 1

425. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dalteparin Sodium Injection (Fragmin(r)), Multicenter, Open Label, Single-arm, Long Term (52 weeks) Study for Understanding Safety and Efficacy in Subjects with Malignancies and Symptomatic Venous Th.*: *2008-005236-32 / FRAG-A001-401*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005236-32. Ausschlussgrund 1

426. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dose Finding and Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Enzastaurin and Sunitinib versus Placebo and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *2007-003847-66 / H6Q-MC-S061*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003847-66. Ausschlussgrund 1

427. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation*: *2007-003784-42 / RV-MM-PI-278*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003784-42. Ausschlussgrund 1

428. EU-Clinical Trials Register 0000. *Double blind randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of theophyline in the prevention of nephrotoxicity associated with cisplatin in oncology*: *2006-003014-18 / TEO-NEF-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003014-18. Ausschlussgrund 1

429. EU-Clinical Trials Register 0000. *Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled Proof of Concept Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndr.*: *2015-004274-15 / Pelle-926-201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004274-15. Ausschlussgrund 1

430. EU-Clinical Trials Register 0000. *Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled Proof of Concept Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndr.*: *2015-004274-15 / Pelle-926-201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004274-15. Ausschlussgrund 1

431. EU-Clinical Trials Register 0000. *Effect of infliximab on inflammatory and fibrous lesions in patients with intestinal Crohn's disease*: *2006-004784-58 / MRI-0143*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004784-58. Ausschlussgrund 1

432. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacité et Tolérance de la Plitidepsine chez les patients souffrant d'un liposarcome dédifférencié (DLPS) avancé, non opérable ou métastatique, en rechute/réfractaire : Une étude exploratoire mu.*: *2009-010980-18 / APL-B-019-08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010980-18. Ausschlussgrund 1

433. EU-Clinical Trials Register 0000. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *2010-019260-37 / CCRC_2010/001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37. Ausschlussgrund 1

434. EU-Clinical Trials Register 0000. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *2010-019260-37 / CCRC_2010/001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37. Ausschlussgrund 1

435. EU-Clinical Trials Register 0000. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *2010-019260-37 / CCRC_2010/001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37. Ausschlussgrund 1

436. EU-Clinical Trials Register 0000. *Enhanced efficacy of photodynamic therapy in combination with 5% imiquimod -a randomised, prospective, observer-blinded study in patients with non melanoma skin cancer*: *2013-000092-33 / PDTA02_24.05.2013*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000092-33. Ausschlussgrund 1

437. EU-Clinical Trials Register 0000. *Enhanced efficacy of photodynamic therapy in combination with 5% imiquimod -a randomised, prospective, observer-blinded study in patients with non melanoma skin cancer*: *2013-000092-33 / PDTA02_24.05.2013*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000092-33. Ausschlussgrund 1

438. EU-Clinical Trials Register 0000. *Enhanced efficacy of photodynamic therapy in combination with 5% imiquimod -a randomised, prospective, observer-blinded study in patients with non melanoma skin cancer*: *2013-000092-33 / PDTA02_24.05.2013*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000092-33. Ausschlussgrund 1

439. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ensayo clínico fase II aleatorizado de vinorelbina oral y cisplatino como tratamiento de inducción y después con radioterapia concomitante frente a cisplatino y etopósido con radioterapia concomita.*: *2010-022927-31 / GECP10/02*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022927-31. Ausschlussgrund 1

440. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa A RAN.*: *2008-005235-14 / A7471028*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005235-14. Ausschlussgrund 1

441. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio abierto, multicéntrico, Fase 2 de CNTO 888 (anticuerpo monoclonal anti-CCL2) como agente único para el tratamiento de sujetos con cáncer de ovario recurrente*: *2009-011250-17 / CNTO888OVC2001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011250-17. Ausschlussgrund 8

442. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio de fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto para explorar TKI258 en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con FGFR3 mutado o FGFR3 natural*: *2008-005870-11 / CTKI258A2201*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005870-11. Ausschlussgrund 8

443. EU-Clinical Trials Register 0000. *ESTUDIO EN FASE 2 ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO DE AXITINIB (AG-013736) CON O SIN AJUSTE DE LA DOSIS EN PACIENTES CON CANCER DE CELULAS RENALES METASTASICO RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF A.*: *2008-007786-23 / A4061046*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007786-23. Ausschlussgrund 1

444. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio en fase 2, abierto, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia de cisplatino y pemetrexed con o sin cixutumumab como tratamiento de primera línea en pacientes con .*: *2010-022674-14 / I5A-MC-JAEM*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022674-14. Ausschlussgrund 1

445. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio en fase II aleatorizado de vinflunina en monoterapia como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer avanzado o metastásico de células de transición del urotelio que obtengan benefici.*: *2011-001271-39 / SOGUG2011/02*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001271-39. Ausschlussgrund 1

446. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio fase II con inmunoterapia mediante células dendríticas y linfocitos infiltrantes de tumor en tumores sólidos*: *2006-005238-19 / CD-2007-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005238-19. Ausschlussgrund 8

447. EU-Clinical Trials Register 0000. *ESTUDIO FASE II CON RADIOTERAPIA (RT) CONVENCIONAL + CETUXIMAB PARA EVALUAR LA SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA LIBRE DE LARINGECTOMIA TOTAL EN PACIENTES AFECTOS DE UN CARCINOMA ESCAMOSO DE LARINGE LOCALME.*: *2008-000332-40 / TTCC-2007-02*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000332-40. Ausschlussgrund 8

448. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio Fase II de bevacizumab en combinación con docetaxel y cisplatino, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado*: *2006-005619-88 / ML20081*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005619-88. Ausschlussgrund 8

449. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de sorafenib más pravastatina frente a sorafenib más placebo en pacientes con he.*: *2010-024421-21 / ESTAHEP-2010*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024421-21. Ausschlussgrund 8

450. EU-Clinical Trials Register 0000. *Etude de phase III ouverte, randomisée portant sur l'intérêt d'un traitement d'entretien par rituximab en post-autogreffe dans le traitement des lymphomes à cellules du manteau chez des patients âg.*: *2007-004644-70*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004644-70. Ausschlussgrund 1

451. EU-Clinical Trials Register 0000. *European Study Group for Pancreatic Cancer - Trial 4. Combination versus single agent chemotherapy in resectable pancreatic ductal and peri-ampullary cancers*: *2007-004299-38 / ESPAC-4Version:7Date:21/07/2011*.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004299-38. Ausschlussgrund 1

452. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation de la tolérance d'un produit cosmétique dans les suites de séances de photothérapie dynamique*: *2010-019788-12 / ICT2010/BEL/1/PLcr*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019788-12. Ausschlussgrund 1

453. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation of the benefit of fluorescence diagnostics using Metvix(r) and the Dyaderm system for the preoperational estimation of the lateral tumour spread in basal cell carcinomas*: *2007-004790-25 / FD-BZK*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004790-25. Ausschlussgrund 5

454. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation of the benefit of fluorescence diagnostics using Metvix(r) and the Dyaderm system for the preoperational estimation of the lateral tumour spread in basal cell carcinomas*: *2007-004790-25 / FD-BZK*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004790-25. Ausschlussgrund 5

455. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evaluation of the benefit of fluorescence diagnostics using Metvix(r) and the Dyaderm system for the preoperational estimation of the lateral tumour spread in basal cell carcinomas*: *2007-004790-25 / FD-BZK*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004790-25. Ausschlussgrund 5

456. EU-Clinical Trials Register 0000. *EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 6 REPEATED DAILY DOSES OF NEBULISED RPL554 0.018 mg/kg (6X) IN ALLERGIC ASTHMATICS*: *2011-001698-22 / VRP110330*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001698-22. Ausschlussgrund 1

457. EU-Clinical Trials Register 0000. *Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group*: *2004-000654-23 / EORTC 18032*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23. Ausschlussgrund 1

458. EU-Clinical Trials Register 0000. *Feasibility and efficacy of Lenalidomide maintenance after salvage immuno-chemotherapy induction in relapsed or refractory mantle cell lymphoma - a phase II study of the European MCL Network*: *2008-000678-19 / MCL2008-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000678-19. Ausschlussgrund 1

459. EU-Clinical Trials Register 0000. *Feasibility study of R-CHOP plus bevacizumab in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)*: *2006-003844-41 / 2719*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003844-41. Ausschlussgrund 1

460. EU-Clinical Trials Register 0000. *FLUORESCENT DETECTION WITH METHYL AMINOLEVULINATE OF BASAL CELL CARCINOMA: TO ASSESS THE ACCURACY OF THIS TECHNIQUE BY COMPARISON WITH RESECTION MARGIN LEFT BY MOH'S MICROGRAPHIC SURGERY AFTER DIF.*: *2005-005769-12 / RD.03.SPR.29051*.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005769-12. Ausschlussgrund 1

461. EU-Clinical Trials Register 0000. *FLUORESCENT DETECTION WITH METHYL AMINOLEVULINATE OF BASAL CELL CARCINOMA: TO ASSESS THE ACCURACY OF THIS TECHNIQUE BY COMPARISON WITH RESECTION MARGIN LEFT BY MOH'S MICROGRAPHIC SURGERY AFTER DIF.*: *2005-005769-12 / RD.03.SPR.29051*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005769-12. Ausschlussgrund 1

462. EU-Clinical Trials Register 0000. *FLUORESCENT DETECTION WITH METHYL AMINOLEVULINATE OF BASAL CELL CARCINOMA: TO ASSESS THE ACCURACY OF THIS TECHNIQUE BY COMPARISON WITH RESECTION MARGIN LEFT BY MOH'S MICROGRAPHIC SURGERY AFTER DIF.*: *2005-005769-12 / RD.03.SPR.29051*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005769-12. Ausschlussgrund 1

463. EU-Clinical Trials Register 0000. *ICORG 11-24-NSABP PROTOCOL B-47 A Randomized Phase III Trial of Adjuvant Therapy Comparing Chemotherapy Alone (Six Cycles of Docetaxel Plus Cyclophosphamide or Four Cycles of Doxorubicin Plus Cy.*: *2011-004943-32 / ICORG1124NSABPB47*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004943-32. Ausschlussgrund 1

464. EU-Clinical Trials Register 0000. *Inhibition of the Hedgehog Pathway in Basal Cell Carcinomas of Patients treated with Itraconazole for Onychomycosis*: *2011-004305-24 / BCCItraconazole*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004305-24. Ausschlussgrund 1

465. EU-Clinical Trials Register 0000. *Inhibition of the Hedgehog Pathway in Basal Cell Carcinomas of Patients treated with Itraconazole for Onychomycosis*: *2011-004305-24 / BCCItraconazole*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004305-24. Ausschlussgrund 1

466. EU-Clinical Trials Register 0000. *Inhibition of the Hedgehog Pathway in Basal Cell Carcinomas of Patients treated with Itraconazole for Onychomycosis*: *2011-004305-24 / BCCItraconazole*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004305-24. Ausschlussgrund 1

467. EU-Clinical Trials Register 0000. *INTERET D'UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN PAR REVLIMID APRES AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES CHEZ LES PATIENTS DE MOINS DE 65 ANS ATTEINTS DE MYELOME (Essai de phase III, multicentrique, randomisé, double.*: *2005-001554-24 / Protocolen°04.004.01/IFM200502*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001554-24. Ausschlussgrund 1

468. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 Myelomonocy.*: *2005-002830-36 / EORTC 06011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002830-36. Ausschlussgrund 1

469. EU-Clinical Trials Register 0000. *Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group*: *2004-002245-12 / EORTC 18021*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12. Ausschlussgrund 1

470. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*: *2014-002749-23 / AGMT_MM-1/EMN-13*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23. Ausschlussgrund 1

471. EU-Clinical Trials Register 0000. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af non melanom hudcancer og forstadier hertil*: *2010-020179-22 / 14042010*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020179-22. Ausschlussgrund 8

472. EU-Clinical Trials Register 0000. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af non melanom hudcancer og forstadier hertil*: *2010-020179-22 / 14042010*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020179-22. Ausschlussgrund 8

473. EU-Clinical Trials Register 0000. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af non melanom hudcancer og forstadier hertil*: *2010-020179-22 / 14042010*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020179-22. Ausschlussgrund 8

474. EU-Clinical Trials Register 0000. *Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance .*: *2008-000007-28 / DSMMXII*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28. Ausschlussgrund 1

475. EU-Clinical Trials Register 0000. *Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of patients with acute myeloma (light chain)-induced renal failure*: *2008-006497-15 / LD*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006497-15. Ausschlussgrund 1

476. EU-Clinical Trials Register 0000. *Lenalidomide maintenance following tandem autologous stem cell and non myeloablative allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma* : *2005-003891-39 / HOVON 76 MM*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003891-39. Ausschlussgrund 1

477. EU-Clinical Trials Register 0000. *Lenalidomide maintenance therapy in patients with MDS or AML with cytogenetic abnormalities involving monosomy 5 or del5q after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)*: *2007-002433-37 / TUD-LENAMA-022*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002433-37. Ausschlussgrund 1

478. EU-Clinical Trials Register 0000. *Mikroperfusions-Pilotstudie zur Korrelation von Schmerzreaktion und neurogener Entzündung bei photodynamischer Therapie superfizieller Basaliome (English: Microperfusion-pilotstudy to correlate pa.*: *2005-*

006136-29 / PDT-sBCC-MP-V1.0. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006136-29. Ausschlussgrund 1

479. EU-Clinical Trials Register 0000. *Mistletoe in early Breast Cancer (MBC): A pilot study for a randomised controlled trial*: *2011-001224-37 / UOB1415*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001224-37. Ausschlussgrund 1

480. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter parallel phase II trial of BI 2536 administered as one hour i.v. infusion every 3 weeks in defined cohorts of patients with various solid tumours. A new drug screening program of the EO.*: *2006-004529-27 / 1216.18*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004529-27. Ausschlussgrund 1

481. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter Phase II Study of Bendamustine, Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone (BVD) in the treatment of elderly patients (> or =65 years) with multiple myeloma in 1st relapse or refractory to .*: *2009-012359-91 / IFM 2009-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012359-91. Ausschlussgrund 1

482. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter Phase II Study: Bendamustine plus Bortezomib plus Dexamethasone in the treatment of stage II/III relapsed or refractory multiple myeloma*: *2008-006421-13 / BBD*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006421-13. Ausschlussgrund 1

483. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Younger Adults (18-59 years) (GRAALL-2014 trial)*: *2014-002146-44 / P120139*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44. Ausschlussgrund 1

484. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, pilot study to assess the safety and efficacy of Lenalidomide and Ofatumumab combination (Lenofa) in chronic lymphocytic leukenia (CLL) patients relapsed or refractory after fludarab.*: *2012-000634-20 / LENOFA01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000634-20. Ausschlussgrund 1

485. EU-Clinical Trials Register 0000. *OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL*: *2012-005338-13 / ONC-2011-004*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13. Ausschlussgrund 1

486. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open label study of bevacizumab maintenance therapy (AVASTIN) with or without pemetrexed after a first line treatment chemotherapy with bevacizumab-cisplatin-pemetrexed in patients with advanced, m.*: *2008-007008-27 / MO22089*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007008-27. Ausschlussgrund 1

487. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open-label study of bevacizumab (AVASTIN(r)) in combination with platinum-containing chemotherapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer*: *2005-005887-97 /*

MO19390. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005887-97. Ausschlussgrund 1

488. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimized photodynamic therapy for basal cell carcinoma*: *2016-002508-16 / 53897*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002508-16. Ausschlussgrund 1

489. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimized photodynamic therapy for basal cell carcinoma*: *2016-002508-16 / 53897*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002508-16. Ausschlussgrund 1

490. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimized photodynamic therapy for basal cell carcinoma*: *2016-002508-16 / 53897*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002508-16. Ausschlussgrund 1

491. EU-Clinical Trials Register 0000. *Persephone : Duration of Trastuzumab with Chemotherapy in patients with early breast cancer : Six months versus twelve*: *2006-007018-39 / Persephone*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007018-39. Ausschlussgrund 1

492. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer*: *2010-024515-13 / VU-007*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024515-13. Ausschlussgrund 1

493. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(tm)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer*: *2008-001032-12 / PANTHERA*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12. Ausschlussgrund 1

494. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAP.*: *2009-012504-13 / A8081005*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13. Ausschlussgrund 1

495. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I (II) study of the combination of lenalidomide and alemtuzumab in patients with chemotherapy refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)*: *2007-007434-20 / RV0272*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007434-20. Ausschlussgrund 1

496. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study on concomitant and adjuvant Temozolomide and Radiotherapy with or without PTK787/ZK222584 in newly diagnosed GBM*: *2004-003896-35 / EORTC 26041_22041*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003896-35. Ausschlussgrund 1

497. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II clinical trial evaluating the efficacy of the dual inhibition of PIK/Akt/mTor signaling pathway by PF-05212384 (PKI-587) for patients with myeloid neoplasm secondary to chemo-radiotherapy .*: *2014-002752-50 / IC2014-10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002752-50. Ausschlussgrund 1

498. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II clinical trial with Caelyx mono-chemotherapy in patients with advanced Mycosis fungoides stage IIb, IVa and IVb with or without previous chemotherapy*: *2004-001746-32 / EORTC 21012*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001746-32. Ausschlussgrund 1

499. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II clinical trial with tri-weekly metronomic oral vinorelbine and cisplatin as induction treatment for and subsequent concomitant with radiotherapy (RT) in patients with non small cell lung c.*: *2015-003312-21 / GECP15/02*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003312-21. Ausschlussgrund 8

500. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Lap/Epi: Phase II evaluation of the combination of epirubicin and lapatinib in Her-2 positive, Topoisomerase II alpha positive, metastatic breast cancer*: *2011-005002-30 / ICORG09-13*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005002-30. Ausschlussgrund 1

501. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Randomized Double Blind Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy of ABR-215050 in Asymptomatic Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Final Protocol dated 2.*: *2007-003470-26 / 07TASQ08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003470-26. Ausschlussgrund 1

502. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II randomized study with R-DHAP +/- Bortezomib as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous st.*: *2012-000924-16 / FIL_Veral12*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16. Ausschlussgrund 1

503. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma*: *2013-004338-13 / 2013_36*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13. Ausschlussgrund 2

504. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma*: *2013-004338-13 / 2013_36*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13. Ausschlussgrund 2

505. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study evaluating the interest of Vismodegib as neo-adjuvant treatment of basal cell carcinoma*: *2013-004338-13 / 2013_36*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13. Ausschlussgrund 2

506. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study of definitive radiochemotherapy for locally advanced squamous cell cancer of the vulva: an efficacy study*: *2006-004052-20 /*

CKTO 2005-25R. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004052-20. Ausschlussgrund 1

507. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study of sunitinib malate (SUTENTÂ(r)) in relapsed germ cell tumors in males*: *2007-004981-42 / GCTSK001*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004981-42. Ausschlussgrund 1

508. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study of ZK 219477 in patients with recurrent glioblastoma*: *2006-001659-37 / 26061*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001659-37. Ausschlussgrund 1

509. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantatio.*: *2013-004014-17 / FIL_GA101_DHAP*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17. Ausschlussgrund 1

510. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study with Gefitinib (sequentially) following Gemcitabine/Cisplatin as induction regimen for patients with stage IIIA N2 NSCLC*: *2004-001332-23 / EORTC Study 08013*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001332-23. Ausschlussgrund 1

511. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Trial of Neoadjuvent Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder*: *2008-006214-26 / GU07-123*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006214-26. Ausschlussgrund 1

512. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II, open label, neoadjuvant study of Bevacizumab in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer*: *2006-003291-35 / ML 19884*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003291-35. Ausschlussgrund 1

513. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva) treatment In patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain.*: *2010-023892-24 / ML25514*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023892-24. Ausschlussgrund 1

514. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.*: *2014-000835-17 / BRESHAP-GELTAMO.LH-2013*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17. Ausschlussgrund 1

515. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase III randomised controlled trial Comparing Alternative Regimens for escalating treatment of intermediate and high-risk oropharyngeal cancer*: *2014-003389-26 / RG14-093*. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003389-26. Ausschlussgrund 1

516. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE III STUDY COMPARING RITUXIMAB-SUPPLEMENTED ABVD (R-ABVD) WITH ABVD FOLLOWED BY INVOLVED-FIELD RADIOTHERAPY (ABVD-RT) IN LIMITED-STAGE (STAGE I-IIA WITH NO AREAS OF BULK) HODGKIN?S LYMPHOMA*: *2009-009431-30 / FM-HD09-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009431-30. Ausschlussgrund 1

517. EU-Clinical Trials Register 0000. *Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin with methyl aminolevulinate*: *2007-004085-41 / 2007-003-0401-OPH*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004085-41. Ausschlussgrund 1

518. EU-Clinical Trials Register 0000. *Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin with methyl aminolevulinate*: *2007-004085-41 / 2007-003-0401-OPH*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004085-41. Ausschlussgrund 1

519. EU-Clinical Trials Register 0000. *Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin with methyl aminolevulinate*: *2007-004085-41 / 2007-003-0401-OPH*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004085-41. Ausschlussgrund 1

520. EU-Clinical Trials Register 0000. *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer (PETACC-6)*: *2006-006532-21 / 40054-22062*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006532-21. Ausschlussgrund 1

521. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prevention of skin cancer in high risk patients after conversion a to Sirolimus-based immunosuppressive*: *2006-001528-38 / PROSKIN 01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001528-38. Ausschlussgrund 1

522. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospective multicenter phase I-II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide plus R-CHOP21 (LR-CHOP21) for elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymp.*: *2007-003560-21 / REAL 07 CC5013 STUDY ID LR-CHOP21*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003560-21. Ausschlussgrund 1

523. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospective, open-label, multicentre study on the incidence of Squamous Cell Carcinoma and Actinic Keratoses in solid organ transplant recipients treated with per protocol, cyclic field application.*: *2012-004111-32 / OTRAPAC*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004111-32. Ausschlussgrund 1

524. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospective, open-label, multicentre study on the incidence of Squamous Cell Carcinoma and Actinic Keratoses in solid organ transplant recipients treated with per protocol, cyclic field application.*: *2012-004111-32 /*

OTRAPAC. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004111-32. Ausschlussgrund 1

525. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospective, randomized study of the efficacy of photodynamic therapy in actinic keratosis*: *2008-000459-88 / PDT08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000459-88. Ausschlussgrund 1

526. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma*: *2008-001686-28 / 101.321-13/07*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001686-28. Ausschlussgrund 1

527. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospektive, klinische 4-Arm Pilotstudie zur Dosisfindung der kombi-nierten Anwendung von P.L.E.A.S.E. mit 5% topischen Imiquimod ver-sus Standardapplikation von 5% topischem Imiquimod bei Basaliomen*: *2010-022521-15 / PLE-BAS-P-4/12/10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022521-15. Ausschlussgrund 4

528. EU-Clinical Trials Register 0000. *Quality of life of patients with actinic keratoses and/or a superficial basal cell carcinoma treated with Imiquimod 5% cream*: *2008-002501-39 / 201073*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002501-39. Ausschlussgrund 1

529. EU-Clinical Trials Register 0000. *Quality of life of patients with actinic keratoses and/or a superficial basal cell carcinoma treated with Imiquimod 5% cream*: *2008-002501-39 / 201073*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002501-39. Ausschlussgrund 1

530. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Duration of Action of 2 Single Inhaled Doses, 0.036 mg/kg (12X) and 0.072 mg/kg (24X), of RPL554, a Dual PDE 3/4 Inhibitor,.*: *2010-021349-36 / VRP100419 (CHDR1018)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021349-36. Ausschlussgrund 1

531. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase 2 study of gemcitabine/cisplatin with or without SAR240550 (BSI-201), a PARP1 inhibitor, in patients with stage IV non-small cell lung cancer*: *2009-017270-21 / TCD11420*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017270-21. Ausschlussgrund 1

532. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemo-radiation strategies*: *2006-004189-14 / 24061*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004189-14. Ausschlussgrund 1

533. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II study comparing electrochemotherapy with standard radiationtherapy for the treatment of basal cell carcinoma*: *2016-002255-25 / CU1624*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002255-25. Ausschlussgrund 1

534. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell .*: *2010-020620-22 / L00070 IN 213 PI*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020620-22. Ausschlussgrund 1

535. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma*: *2006-001861-40 / BRTA-0100-015 (EORTC 62061)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40. Ausschlussgrund 1

536. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Phase II Study: Temozolomide (TMZ) Concomitant to Radiotherapy followed by sequential TMZ in Advanced NSCLC Patients with CNS Metastasis versus Radiotherapy alone*: *2004-001749-13 / P04071*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001749-13. Ausschlussgrund 1

537. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in FIGO Ib2, IIa > 4 cm or IIb cervical cancer*: *2008-003396-52 / EORTC55994*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003396-52. Ausschlussgrund 1

538. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Phase IV Trial to Compare Cetuximab with Concomitant Radiation Therapy with Concomitant Mitomycin-C and 5-FU with Radiation Therapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of The H.*: *2013-001296-20 / MITOCET*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001296-20. Ausschlussgrund 1

539. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyr.*: *2008-007974-39 / AIO-KRK-0207*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007974-39. Ausschlussgrund 1

540. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with.*: *2009-012983-14 / DMS32212R*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14. Ausschlussgrund 1

541. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomzied Phase 2 Trial of AG-013736 or Bevacizumab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment For Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *2007-006682-33 / A4061030*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006682-33. Ausschlussgrund 1

542. EU-Clinical Trials Register 0000. *S1007, A Phase III, Randomized Clinical Trial of Standard Adjuvant Endocrine Therapy +/- Chemotherapy in Patients with 1-3 Positive Nodes, Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer .*: *2012-000576-42 / ICORG12-01*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42. Ausschlussgrund 1

543. EU-Clinical Trials Register 0000. *SALVAGE TREATMENT WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (LEN-DEX) IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL)*: *2008-000044-14 / LEN DEX MCL 07*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000044-14. Ausschlussgrund 1

544. EU-Clinical Trials Register 0000. *Secured access to nivolumab for adult patients with selected rare cancer types*: *2016-002257-37 / UC-0105/1611*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002257-37. Ausschlussgrund 1

545. EU-Clinical Trials Register 0000. *Study VEG108844, a Study of Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *2008-002102-19 / VEG108844*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002102-19. Ausschlussgrund 1

546. EU-Clinical Trials Register 0000. *Superficial basal cell cancer's photodynamic therapy: comparing three photosensitises: hexylaminolevulinate versus methylaminolevulinate and aminolevulinic acid nano emulsion versus methylaminolev.*: *2014-002746-50 / Q272dnro47/2014*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002746-50. Ausschlussgrund 2

547. EU-Clinical Trials Register 0000. *Surgical excision versus combined therapy with Curettage and Imiquimod for the treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma: an open, non-inferiority, randomized controlled trial*: *2014-003479-52 / NL50433.068.14*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003479-52. Ausschlussgrund 1

548. EU-Clinical Trials Register 0000. *Surgical excision versus combined therapy with Curettage and Imiquimod for the treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma: an open, non-inferiority, randomized controlled trial*: *2014-003479-52 / NL50433.068.14*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003479-52. Ausschlussgrund 1

549. EU-Clinical Trials Register 0000. *Targeting Microenvironment and Cellular Immunity in Sarcomas Weekly trabectedin combined with Metronomic Cyclophosphamide in Patients with Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas. A Phase I/II stu.*: *2015-002760-16 / IB2015-04*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002760-16. Ausschlussgrund 1

550. EU-Clinical Trials Register 0000. *The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma*: *2008-004083-39 / DSMM_XIII*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39. Ausschlussgrund 1

551. EU-Clinical Trials Register 0000. *The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)*: *2010-023799-21 / H9X-MC-GBDJ*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023799-21. Ausschlussgrund 1

552. EU-Clinical Trials Register 0000. *THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (Revlimid(r)) MONOTHERAPY IN RED BLOOD CELL TRANSFUSION DEPENDENT SUBJECTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH A DEL (5q) CYTOGENETIC ABNORMALITY*: *2004-005101-29 / KCH-MDS-04-1.0*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005101-29. Ausschlussgrund 1

553. EU-Clinical Trials Register 0000. *The H10 EORTC/GELA randomized Intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's.*: *2005-002765-37 / 20051*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002765-37. Ausschlussgrund 1

554. EU-Clinical Trials Register 0000. *Topical Diclofenac and Vitamin D3 to treat Basal Cell Carcinoma*: *2010-022410-11 / 33606.068.10*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022410-11. Ausschlussgrund 1

555. EU-Clinical Trials Register 0000. *Topical sinecatechins ointment in treatment of primary superficial Basal Cell Carcinoma: a double blind, randomized, placebo-controlled trial*: *2013-005439-26 / NL47392.068.13*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005439-26. Ausschlussgrund 1

556. EU-Clinical Trials Register 0000. *Topical sinecatechins ointment in treatment of primary superficial Basal Cell Carcinoma: a double blind, randomized, placebo-controlled trial*: *2013-005439-26 / NL47392.068.13*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005439-26. Ausschlussgrund 1

557. EU-Clinical Trials Register 0000. *TRastuzumab in HER2-negative Early breast cancer as Adjuvant Treatment for Circulating Tumor Cells (CTC) ("Treat CTC" trial)*: *2009-017485-23 / EORTC90091-10093*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017485-23. Ausschlussgrund 1

558. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment of superficial basal cell carcinoma by three non-invasive modalities: PDT vs. imiquimod vs. 5-fluorouracil*: *2007-002776-33 / 80-82310-98-08626*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002776-33. Ausschlussgrund 1

559. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment of superficial basal cell carcinoma by topical photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus two stage topical photodynamic therapy with methylaminolevulinate*: *2011-005809-77 / NL38217*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005809-77. Ausschlussgrund 1

560. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment of superficial basal cell carcinoma by topical photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus two stage topical photodynamic therapy with methylaminolevulinate*: *2011-005809-77 / NL38217*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005809-77. Ausschlussgrund 1

561. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO .*: *2008-001885-96 / RBP-01/08*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001885-96. Ausschlussgrund 1

562. EU-Clinical Trials Register 0000. *Vascular changes in basal cell carcinoma undergoing either electrochemotherapy or conventional topical treatment assessed with optical coherence tomography*: *2017-000746-22 / 874-2017*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000746-22. Ausschlussgrund 2

563. EU-Clinical Trials Register 0000. *Vascular changes in basal cell carcinoma undergoing either electrochemotherapy or conventional topical treatment assessed with optical coherence tomography*: *2017-000746-22 / 874-2017*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000746-22. Ausschlussgrund 2

564. EU-Clinical Trials Register 0000. *Vascular changes in basal cell carcinoma undergoing either electrochemotherapy or conventional topical treatment assessed with optical coherence tomography*: *2017-000746-22 / 874-2017*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000746-22. Ausschlussgrund 2

565. Pharmnet. Bund 0000. *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)*: *2013-003241-42*. 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). Ausschlussgrund 1

566. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2012-003305-10*. Ausschlussgrund 1

567. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2011-000195-34*. Ausschlussgrund 2

568. Pharmnet. Bund. 0000. *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*: *2008-004945-27*. Ausschlussgrund 2

569. Pharmnet. Bund. 0000. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *2010-023819-34*. Ausschlussgrund 2

570. Pharmnet. Bund. 0000. *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*: *2010-022629-14*. Ausschlussgrund 2

571. Pharmnet. Bund. 0000. *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)*: *2012-002845-40*. 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). Ausschlussgrund 1

572. Pharmnet. Bund 0000. *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*: *2007-004790-25*. Ausschlussgrund 5

573. WHO ICTRP 2017. *18F FPPRGD2 PET/CT or PET/MRI in Predicting Early Response in Patients With Cancer Receiving Anti-Angiogenesis Therapy*: *NCT01806675 / NCI-2013-00535 VARIMG0002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806675. Ausschlussgrund 9

574. WHO ICTRP 2015. *7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007)*: *NCT00031681 / NCI-2009-00019 NCI-5582 WUSM-SCC-0102 CDR0000069215 UVACC-SCC-0102 SCC01-02 5582 P30CA044579*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031681. Ausschlussgrund 1

575. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Trial of Dermacorder for Detecting Malignant Skin Lesions*: *NCT01014819 / 2009-36*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014819. Ausschlussgrund 4

576. WHO ICTRP 2012. *A comparison of Metvix PDT with simple excision surgery in subjects with superficial Basal cell Carcinoma (sBCC)*: *EUCTR2004-000063-10-GB / RD.03.SPR.29040*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000063-10-GB. Ausschlussgrund 1

577. WHO ICTRP 2016. *A Dose Finding and Safety Study of Oral LEQ506 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01106508 / 2009-017969-30 CLEQ506X2101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106508. Ausschlussgrund 2

578. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study to evaluate the efficacy, safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on superficial and nodular sporadic skin basal cell carcinomas*: *EUCTR2009-013665-26-GB / CLDE225B2204*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013665-26-GB. Ausschlussgrund 2

579. WHO ICTRP 2013. *A double-blind, randomized, vehicle-controlled Proof of Concept (PoC) study, to evaluate the safety, local tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple topical administrations of LDE225 (a specific Smoothened inhibitor) on skin basal cell carcinomas in Gorlin syndrome patients followed by an open label, randomized expansion group to test two different strengths of an improved LDE225 formulation for extended treatment durations - LDE225B2203*: *EUCTR2008-005506-40-AT / CLDE225B2203*. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005506-40-AT. Ausschlussgrund 2

580. WHO ICTRP 2012. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Implants of CUV1647 for the Prophylactic Treatment of Pre-Cancerous Skin Lesions of the Head, Forearms and Hands in Immune Compromised, Organ Transplant Patients - Phase II AK Study*: *EUCTR2007-007015-89-SE / CUV011*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007015-89-SE. Ausschlussgrund 1

581. WHO ICTRP 2015. *A Phase 1 Study of BMS-833923 (XL139) in Subjects With Advanced or Metastatic Cancer*: *NCT00670189 / CA194-002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00670189. Ausschlussgrund 4

582. WHO ICTRP 2013. *A phase I study of the Dz13 drug targeting the c-Jun gene in subjects with skin cance (nodular Basal Cell Carcinoma)*: *ACTRN12610000162011 / nil*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000162011. Ausschlussgrund 1

583. WHO ICTRP 2017. *A Phase I/IIa Study of the Efficacy and Safety of ASN-002 Alone and in Combination with 5-Fluorouracil (5-FU) in Adult Patients with Low-Risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *ACTRN12615001017516 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001017516. Ausschlussgrund 1

584. WHO ICTRP 2017. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / 2010-022629-14 CLDE225A2201*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327053. Ausschlussgrund 2

585. WHO ICTRP 2013. *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 Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *EUCTR2010-023819-34-DE / CLDE225B2209*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023819-34-DE. Ausschlussgrund 2

586. WHO ICTRP 2014. *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*: *EUCTR2012-004113-13-BE / CLDE225XBE01T*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004113-13-BE. Ausschlussgrund 2

587. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study of the Treatment of Facial Nodular and Nodulocystic Basal Cell Carcinoma With Double Curettage and Cautery Followed by Application of Imiquimod to the Base*: *NCT00463359 / EudraCTNo:2007-001961-14 WN07DE002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463359. Ausschlussgrund 1

588. WHO ICTRP 2015. *A Randomised Controlled Pilot Study to Assess the Efficacy of Photodynamic Therapy vs. Radiotherapy for the Control of Basal Cell Carcinoma and*

Bowen's Disease: *ACTRN12615001061527 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001061527. Ausschlussgrund 1

589. WHO ICTRP 2015. *A Randomised Study Comparing Tissue Conservation in Conventional Versus Mohs' Surgery of Basal Cell Carcinoma*: *NCT00571363 / R&DProjectID:2003DS10 2003DS10*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571363. Ausschlussgrund 4

590. WHO ICTRP 2012. *A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma - N/A*: *EUCTR2005-001474-27-DK / Baceca-030-BCC*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001474-27-DK. Ausschlussgrund 1

591. WHO ICTRP 2014. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream [0.75% bid] to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome - ND*: *EUCTR2010-019856-30-IT / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019856-30-IT. Ausschlussgrund 2

592. WHO ICTRP 2017. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / GS01354 SHH4812g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01201915. Ausschlussgrund 2

593. WHO ICTRP 2017. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449, Hedgehog Pathway Inhibitor) in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / GO01541 SHH4476g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833417. Ausschlussgrund 2

594. WHO ICTRP 2015. *A Study of TAK-441 in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies*: *NCT01204073 / 2010-021311-17 C24002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204073. Ausschlussgrund 1

595. WHO ICTRP 2017. *A Study of the Efficacy and Safety of ASN-002 in Adult Patients With Low-risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02550678 / ASN-002-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02550678. Ausschlussgrund 1

596. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients Treated With Vismodegib in a Previous Genentech-sponsored Phase I or II Cancer Study*: *NCT00959647 / GO01352 SHH4437g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959647. Ausschlussgrund 2

597. WHO ICTRP 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160250. Ausschlussgrund 2

598. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *EUCTR2011-000195-34-SE / MO25616*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000195-34-SE. Ausschlussgrund 2

599. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898598. Ausschlussgrund 2

600. WHO ICTRP 2017. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371967. Ausschlussgrund 9

601. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate Effectiveness of Imiquimod 5% Cream in Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00189241 / 1412-IMIQ*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189241. Ausschlussgrund 1

602. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Effectiveness of Imiquimod 5% Cream for Basal Cell Carcinoma Recurrence*: *NCT00129519 / 1491-IMIQ*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00129519. Ausschlussgrund 1

603. WHO ICTRP 2012. *A trial comparing Metvix® photodynamic therapy (PDT) followed by Mohs micrographic surgery with Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma (BCC)*: *EUCTR2005-004262-16-GB / PDTMohs05*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004262-16-GB. Ausschlussgrund 1

604. WHO ICTRP 2017. *Absorbable Suture Versus Tissue Glue to Repair Defects Following Mohs Surgery*: *NCT01298167 / 1101007845*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01298167. Ausschlussgrund 4

605. WHO ICTRP 2017. *Acetylcysteine Rinse in Reducing Saliva Thickness and Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy*: *NCT02123511 / NCI-2014-00865 Mod13-007632-07 MC13C2 P30CA015083*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123511. Ausschlussgrund 1

606. WHO ICTRP 2015. *Aldara for the Treatment of Large and/or Multiple sBCC*: *NCT00189280 / 1475-IMIQ*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189280. Ausschlussgrund 1 Ausschlussgrund 1

607. WHO ICTRP 2015. *Alvespimycin Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors*: *NCT00089362 / 04-053 MSKCC-04053 NCI-6542 CDR0000378288 U01CA069856 NCI-2012-01455*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089362. Ausschlussgrund 1

608. WHO ICTRP 2017. *An Analysis of Treatment Patterns and Outcomes for Basal Cell Carcinoma (BCC) Cancer Participants*: *NCT02100111 / MO28682*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100111. Ausschlussgrund 6

609. WHO ICTRP 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208831. Ausschlussgrund 2

610. WHO ICTRP 2017. *An Observational Study of Treatment Patterns and Effectiveness and Safety Outcomes in Advanced Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome Patients(RegiSONIC)*: *NCT01604252 / ML28296*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604252. Ausschlussgrund 2

611. WHO ICTRP 2016. *An Observational Study to Determine the Clinical Cure Rate of Therapeutic up Front Shave Removal of Basal Cell Carcinoma of the Skin With Long Term Follow up to Evaluate Recurrence*: *NCT02296970 / PRO14020682*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296970. Ausschlussgrund 4

612. WHO ICTRP 2012. *An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer*: *EUCTR2005-000402-32-GB / EU-CCBE-2003*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB. Ausschlussgrund 4

613. WHO ICTRP 2015. *Analysis of Melanocytes (Pigment Cells) in Sun-Exposed Skin*: *NCT00875381 / 07-002038*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875381. Ausschlussgrund 1

614. WHO ICTRP 2017. *Arsenic Trioxide and Itraconazole in Treating Patients With Advanced Basal Cell Cancer*: *NCT02699723 / NCI-2016-00180 SKIN0033 P30CA124435*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02699723. Ausschlussgrund 9

615. WHO ICTRP 2017. *Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma*: *NCT01791894 / SKIN0015*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791894. Ausschlussgrund 1

616. WHO ICTRP 2016. *Assessment of the Clinic-pathological Correlation of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02825511 / CHUBX2014/18*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825511. Ausschlussgrund 4

617. WHO ICTRP 2015. *Basal Cell Carcinoma Recurrence After Mohs Surgery*: *NCT00882791 / STU2538*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882791. Ausschlussgrund 6

618. WHO ICTRP 2013. *BEHANDLING AF BASALCELLE KARCINOMER MED METHYL AMINOLEVULINAT OG DAGSLYS*: *EUCTR2010-024517-31-DK / 16-12-2010ver1.0*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024517-31-DK. Ausschlussgrund 8

619. WHO ICTRP 2017. *Bevacizumab in Reducing CNS Side Effects in Patients Who Have Undergone Radiation Therapy to the Brain for Primary Brain Tumor, Meningioma, or Head and Neck Cancer*: *NCT00492089 / NCI-2009-00256 CDR0000553135 2006-0890 7955 P30CA016672 N01CM62202*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00492089. Ausschlussgrund 4

620. WHO ICTRP 2015. *Bevacizumab, Fluorouracil, and Hydroxyurea Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Head and Neck Cancer*: *NCT00023959 / 11033B CDR0000068879 NCI-2012-02408*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023959. Ausschlussgrund 2

621. WHO ICTRP 2017. *Blood vessel changes in regular skin cancer undergoing either electrochemotherapy or conventional topical treatment assessed with optical coherence tomography*: *EUCTR2017-000746-22-DK / 874-2017*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000746-22-DK. Ausschlussgrund 4

622. WHO ICTRP 2017. *Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum*: *NCT00046189 / 02-C-0313 020313*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046189. Ausschlussgrund 1

623. WHO ICTRP 2015. *Cetuximab and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Colon Cancer or Head and Neck Cancer*: *NCT01637194 / NCI-2011-02971 IRB06-043*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637194. Ausschlussgrund 1

624. WHO ICTRP 2015. *Checking Wether the m-ALA Cream Could Mark Correctly the Borders of BCC's Tumors*: *NCT00449358 / 1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449358. Ausschlussgrund 4

625. WHO ICTRP 2015. *Clinical Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype*: *NCT01370824 / MEC112041(35344.068.11)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370824. Ausschlussgrund 4

626. WHO ICTRP 2017. *Clinical efficacy and safety of photodynamic therapy on skin squamous cell carcinoma in situ and superficial basal cell carcinoma*: *ChiCTR-ONC-13003625 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13003625. Ausschlussgrund 1

627. WHO ICTRP 2014. *Clinical study for patients with cutaneous basal cell tumor evaluating the role of topical DAC-0600 plus Tazarotene*: *EUCTR2013-003336-72-IT / 81413F*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003336-72-IT. Ausschlussgrund 1

628. WHO ICTRP 2017. *Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas*: *NCT02828111 / Pelle-926-202*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02828111. Ausschlussgrund 5

629. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy*: *NCT01265472 / RMB455-CTIL*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01265472. Ausschlussgrund 4

630. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma*: *NCT01212549 / 524270910*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212549. Ausschlussgrund 1

631. WHO ICTRP 2015. *Compassionate Use of Metvix® (Methyl Aminolevulinate) Photodynamic Therapy (PDT) in Subjects With Field Actinic Keratoses, Large/Multiple Superficial Basal Cell Carcinomas (BCCs), or Bowen's Disease*: *NCT00535080 /*

CAN.15.SPR.001. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00535080. Ausschlussgrund 1

632. WHO ICTRP 2017. *Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo*: *NCT00601185 / NIHR01EB0027-15, R44CA093106-02c 06-009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601185. Ausschlussgrund 9

633. WHO ICTRP 2017. *Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer*: *NCT00836342 / 2008-P-002240*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836342. Ausschlussgrund 4

634. WHO ICTRP 2017. *CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial*: *NCT00847912 / 562*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847912. Ausschlussgrund 1

635. WHO ICTRP 2017. *Cure Rates of Superficial Basal Cell Carcinoma (BCC) EDC*: *NCT00994240 / PRMC_CO08303 H-2007-0252*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00994240. Ausschlussgrund 1

636. WHO ICTRP 2015. *Curettage Versus Excision in Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT00515970 / E.03.26007.1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515970. Ausschlussgrund 1

637. WHO ICTRP 2015. *Cytodiagnosis of Basal Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Using Papanicolaou and May-grunwald-giemsa Stained Tissue Smear*: *NCT00218868 / EC-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218868. Ausschlussgrund 4

638. WHO ICTRP 2016. *Debulking Effect of Curretage on Basal Cell Carcinomas - a Histological Assessment*: *NCT00237107 / EC-003*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237107. Ausschlussgrund 4

639. WHO ICTRP 2017. *Dermatoscopy in general practice*: *NTR2319 / 80-81000-98-117*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2319. Ausschlussgrund 9

640. WHO ICTRP 2015. *Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00007631 / 402*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007631. Ausschlussgrund 1

641. WHO ICTRP 2015. *Development of a Nanosecond Pulsed Electric Field System to Treat Skin Cancer*: *NCT01463709 / 2011-049*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463709. Ausschlussgrund 4

642. WHO ICTRP 2017. *DMSO-PDT of BCC - A 6 Year Follow up*: *NCT00218829 / EC-002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218829. Ausschlussgrund 4

643. WHO ICTRP 2015. *Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology*: *NCT01540695 / UPCC25911*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540695. Ausschlussgrund 4

644. WHO ICTRP 2015. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / 2008-005603-26 CLDE225X2101*. Verfügbar

unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880308. Ausschlussgrund 2

645. WHO ICTRP 2015. *Dose-Ranging Clinical Trial of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00604890 / CTL0108*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00604890. Ausschlussgrund 1

646. WHO ICTRP 2016. *Early Detection of Skin Cancer With Sensor Technology*: *NCT02668614 / HSREB107218*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668614. Ausschlussgrund 4

647. WHO ICTRP 2016. *Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on nonmelanoma skin cancer incidence and actinic keratoses in renal transplant recipients: a randomised controlled trial*: *ACTRN12612000628842 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000628842. Ausschlussgrund 1

648. WHO ICTRP 2017. *Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on skin cancer incidence and actinic keratoses in kidney, liver, heart and lung transplant recipients: a randomised controlled Phase 3 trial*: *ACTRN12617000599370 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000599370. Ausschlussgrund 1

649. WHO ICTRP 2015. *Effect of the Subconscious on Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00374062 / 1253-017*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374062. Ausschlussgrund 4

650. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness of Narrow Margins in Patients With Low-Risk Basal Cell Carcinoma Undergoing Surgery*: *NCT02579551 / NCI-2015-01624 11D.479*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579551. Ausschlussgrund 4

651. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Trial of Topical Resiquimod Gel (0.06%) in Patients With Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01808950 / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808950. Ausschlussgrund 4

652. WHO ICTRP 2015. *Efficacy of curettage and co2 laser in treatment of basal cell carcinoma*: *IRCT201105076403N1 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105076403N1. Ausschlussgrund 8

653. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream (Hedgehog Pathway Inhibitor) in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070691. Ausschlussgrund 2

654. WHO ICTRP 2017. *EktoTherix™ Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds*: *NCT02409628 / EKT01*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409628. Ausschlussgrund 4

655. WHO ICTRP 2016. *Electrochemotherapy for the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2016-002255-25-DK / CU1624*. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002255-25-DK. Ausschlussgrund 1

656. WHO ICTRP 2017. *Electrochemotherapy in basal cell carcinoma*: *ISRCTN14633165 / 03/2006*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14633165. Ausschlussgrund 1

657. WHO ICTRP 2012. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2010-019260-37-IE / CCRC_2010/001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019260-37-IE. Ausschlussgrund 1

658. WHO ICTRP 2017. *Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC*: *NCT01016899 / CTPR-0002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01016899. Ausschlussgrund 2

659. WHO ICTRP 2016. *Endoscopic findings detected using narrow-band imaging to distinguish between basal cell hyperplasia and squamous cell carcinoma of the pharynx*: *JPRN-UMIN000010926 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010926. Ausschlussgrund 6

660. WHO ICTRP 2017. *EPR Tumor Oximetry With CE India Ink*: *NCT03321903 / P01CA190193 29880*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321903. Ausschlussgrund 9

661. WHO ICTRP 2015. *Er:YAG Ablative Fractional Laser Assisted-Photodynamic Therapy Versus Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02018679 / DAUDerma-02*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02018679. Ausschlussgrund 4

662. WHO ICTRP 2015. *Erlotinib and Cetuximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney, Colorectal, Head and Neck, Pancreatic, or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00101348 / NCI-2012-02639 CDR0000401514 NCI-6588 CTRC-IDD-0332 6588 U01CA069853 P30CA054174*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00101348. Ausschlussgrund 1

663. WHO ICTRP 2015. *Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer*: *NCT00397384 / NCI-2009-00107 CDR0000511880 GI0622 6980 P30CA068485*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397384. Ausschlussgrund 1

664. WHO ICTRP 2015. *Erlotinib in Treating Patients With Solid Tumors and Liver or Kidney Dysfunction*: *NCT00030498 / CALGB-60101 U10CA031946 CDR0000069170 NCI-2012-01868*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00030498. Ausschlussgrund 4

665. WHO ICTRP 2015. *Evaluating In Vivo OCT Imaging for Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01603810 / MTW001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603810. Ausschlussgrund 4

666. WHO ICTRP 2014. *Evaluation de la tolérance d'un produit cosmétique dans les suites de séances de photothérapie dynamique*: *EUCTR2010-019788-12-BE / ICT2010/BEL/1/PLcr*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019788-12-BE. Ausschlussgrund 1

667. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT00985829 / pdtbcc1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985829. Ausschlussgrund 1

668. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma With 6 Months Follow-up*: *NCT00988455 / zthr pdtbcc2*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988455. Ausschlussgrund 6

669. WHO ICTRP 2012. *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. - FD-BZK*: *EUCTR2007-004790-25-DE / FD-BZK*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004790-25-DE. Ausschlussgrund 5

670. WHO ICTRP 2015. *Eversion in Dermatologic Surgery: Is Cosmetic Appearance Improved?*: *NCT01770002 / 265161*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770002. Ausschlussgrund 4

671. WHO ICTRP 2016. *Expression of S100 protein family in skin tumors*: *JPRN-UMIN000008716 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008716. Ausschlussgrund 6

672. WHO ICTRP 2017. *Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition*: *NCT03050268 / SJFAMILY*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050268. Ausschlussgrund 9

673. WHO ICTRP 2012. *FLUORESCENT DETECTION WITH METHYL AMINOLEVULINATE OF BASAL CELL CARCINOMA: TO ASSESS THE ACCURACY OF THIS TECHNIQUE BY COMPARISON WITH RESECTION MARGIN LEFT BY MOH'S MICROGRAPHIC SURGERY AFTER DIFFERENT APPLICATION TIMES OF THE METHYL AMINOLEVULINATE - Evaluation of the efficacy of Fluorescence diagnosis with Metvix cream*: *EUCTR2005-005769-12-GB / RD.03.SPR.29051*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005769-12-GB. Ausschlussgrund 1

674. WHO ICTRP 2017. *French National Database of Rare Dermatological Cancers*: *NCT03210935 / NI_2014_60*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935. Ausschlussgrund 9

675. WHO ICTRP 2015. *Gefitinib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Head and Neck Cancer or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00068497 / S0322 U10CA032102 CDR0000322890 NCI-2012-03171*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068497. Ausschlussgrund 1

676. WHO ICTRP 2014. *Growth of skin cancers around the eye – the impact of waiting time for elective surgery*: *ACTRN12610000542099 / no secondary ID*. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000542099. Ausschlussgrund 1

677. WHO ICTRP 2015. *Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy*: *NCT01980264 / 200903064D*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980264. Ausschlussgrund 4

678. WHO ICTRP 2015. *Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00803907 / 0559/07*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803907. Ausschlussgrund 1

679. WHO ICTRP 2017. *InCarbacel-II*: *RPCEC00000066 / IG/IAI-IGI/NB/9901*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000066. Ausschlussgrund 2

680. WHO ICTRP 2017. *InCCNM -I*: *RPCEC00000052 / IG/IAI-IGI/NNM/0101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000052. Ausschlussgrund 2

681. WHO ICTRP 2012. *Inhibition of the Hedgehog Pathway in Basal Cell Carcinomas (skin cancer) of Patients treated with Itraconazole (an antifungal agent) for nail fungus*: *EUCTR2011-004305-24-AT / BCCItraconazole*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004305-24-AT. Ausschlussgrund 1

682. WHO ICTRP 2017. *Interferon Combination in basal cell carcinoma (InCarbacel-IV study)*: *RPCEC00000164 / IG/IGA/NB/1202*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000164. Ausschlussgrund 9

683. WHO ICTRP 2017. *Interferon Combination in basal cell carcinoma (InCarbacel-V study)*: *RPCEC00000147 / IG/IGA/NB/1202*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000147. Ausschlussgrund 9

684. WHO ICTRP 2017. *International study assessing two different vismodegib regiments in people with multiple basal cell carcinomas*: *EUCTR2012-003305-10-AT / MO28295*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003305-10-AT. Ausschlussgrund 2

685. WHO ICTRP 2015. *Intralesional Cryosurgery for Basal Cell Carcinoma - a Feasibility Study*: *NCT01633515 / EMC-12-0032-CTIL*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01633515. Ausschlussgrund 2

686. WHO ICTRP 2017. *Intraoperative Margin Assessment During Mohs Surgery*: *NCT02750033 / CR-16-049*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750033. Ausschlussgrund 4

687. WHO ICTRP 2016. *Intraoperative use of spectroscopic detection of protoporphyrin IX from oral 5-aminolevulinic acid on malignant skin tumors during Mohs surgery*: *JPRN-UMIN000017234 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017234. Ausschlussgrund 1

688. WHO ICTRP 2015. *Intron-A/Aldara Combination Therapy for Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT00581425 / OSP-24412 HSC-MS-06-0478*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581425. Ausschlussgrund 1

689. WHO ICTRP 2015. *Investigation of the effective and safe use of the drug product in the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2013-003241-42-DE / ALA-BCC-CT008*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003241-42-DE. Ausschlussgrund 6

690. WHO ICTRP 2017. *Investigation of the Safety and Tolerability of BSCT (Anti-nf-P2X7) 10% Ointment*: *NCT02587819 / ProtocolBSCT-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587819. Ausschlussgrund 1

691. WHO ICTRP 2014. *Investigation of the Vivosight system for diagnosis and assistance in the management of cutaneous basal cell carcinoma (BCC)*: *ACTRN12614000751673 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000751673. Ausschlussgrund 1

692. WHO ICTRP 2015. *IPI-926 Extension Protocol for Continuation of Treatment With IPI-926*: *NCT01609179 / IPI-926-09*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01609179. Ausschlussgrund 4

693. WHO ICTRP 2015. *Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma*: *NCT02507076 / NCI-2013-01218 11-103 11-12-411 P30CA013330*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507076. Ausschlussgrund 9

694. WHO ICTRP 2016. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af non melanom hudcancer og forstadier hertil*: *EUCTR2010-020179-22-DK / 14042010*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020179-22-DK. Ausschlussgrund 8

695. WHO ICTRP 2017. *Laser Assisted Drug Delivery in the Treatment of Superficial Non Melanoma Skin Cancer: a Randomized Controlled Trial*: *NCT03012009 / EC/2014/0735*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012009. Ausschlussgrund 9

696. WHO ICTRP 2015. *L-lysine in Treating Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Therapy With or Without Chemotherapy For Head and Neck Cancer*: *NCT01155609 / NCI-2010-01425 7101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155609. Ausschlussgrund 4

697. WHO ICTRP 2016. *Long Term Prospective Study Evaluating Effectiveness of Narrow Margins for Low-Risk Head and Neck Basal Cell Carcinomas*: *NCT01903239 / IRB#11D.479*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903239. Ausschlussgrund 1

698. WHO ICTRP 2016. *Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02662244 / 160062*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662244. Ausschlussgrund 1

699. WHO ICTRP 2015. *Metvix PDT in Patients With "High Risk" Basal Cell Carcinoma*: *NCT00473343 / PCT310/00*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473343. Ausschlussgrund 1

700. WHO ICTRP 2015. *Metvix PDT Versus Cryotherapy in Patients With Primary Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00469417 / PCT304/99*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00469417. Ausschlussgrund 1

701. WHO ICTRP 2015. *Microarray Analysis of microRNA Expression in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01498250 / microRNA6*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498250. Ausschlussgrund 4

702. WHO ICTRP 2016. *Mikroperfusions-Pilotstudie zur Korrelation von Schmerzreaktion und neurogener Entzündung bei photodynamischer Therapie superfizieller Basaliome (English: Microperfusion-pilotstudy to correlate pain and neurogenic inflammation induced by photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas)*: *EUCTR2005-006136-29-AT / PDT-sBCC-MP-V1.0*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006136-29-AT. Ausschlussgrund 4

703. WHO ICTRP 2015. *Mohs Versus Traditional Surgery - Basal-Cell Carcinomas (BCC)*: *NCT00699829 / P070158*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699829. Ausschlussgrund 4

704. WHO ICTRP 2017. *Molecular Characterization of Cutaneous Tumors*: *NCT03092830 / 0515-15-RMC*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092830. Ausschlussgrund 9

705. WHO ICTRP 2015. *Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo*: *NCT00574392 / 06-136*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574392. Ausschlussgrund 1

706. WHO ICTRP 2014. *Nambour Community-based Skin Cancer Prevention Trial*: *ACTRN12610000086066 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000086066. Ausschlussgrund 1

707. WHO ICTRP 2017. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02(ML29328)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035188. Ausschlussgrund 9

708. WHO ICTRP 2017. *New Versus Approved Methyl-aminolevulinate Photodynamic Therapy (MAL-PDT) Regime in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01482104 / 2011-004797-28 EC-004*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01482104. Ausschlussgrund 1

709. WHO ICTRP 2017. *Noninvasive diagnostics of basal cell carcinoma in the head and neck by dermoscopy and handheld reflectance confocal microscopy*: *NTR6502 / N17BCC*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6502. Ausschlussgrund 9

710. WHO ICTRP 2016. *Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina*: *NCT02438644 / ML29740*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438644. Ausschlussgrund 2

711. WHO ICTRP 2017. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge®) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674009. Ausschlussgrund 2

712. WHO ICTRP 2016. *One-stop-shop Study for Treatment of Basal Cell Carcinoma Using Reflectance Confocal Microscopy*: *NCT02285790 / B-OSS2014_244*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285790. Ausschlussgrund 1

713. WHO ICTRP 2016. *ONTRAC: Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on incidence of nonmelanoma skin cancer and actinic keratoses: a randomised controlled trial (Oral Nicotinamide To Reduce Actinic Cancer)*: *ACTRN12612000625875 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000625875. Ausschlussgrund 1

714. WHO ICTRP 2015. *Open label, non-comparative trial, conducted at two trial sites exploring efficacy and safety of external and local application of resiquimod gel (0.06%) in patients with nodular basal cell cancer (nBCC)*: *EUCTR2012-002845-40-DE / SP848-nBCC-1104*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002845-40-DE. Ausschlussgrund 1

715. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study to Evaluate Clearance of Superficial Basal Cell Carcinoma After Use of Imiquimod 5% Cream*: *NCT00189306 / 1413-IMIQ*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189306. Ausschlussgrund 1

716. WHO ICTRP 2017. *Open-label Trial of SUBA™-Itraconazole (SUBA-Cap) in Subjects With Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome (BCCNS)*: *NCT02354261 / SCORING HP2001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354261. Ausschlussgrund 1

717. WHO ICTRP 2017. *Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment*: *NCT00540566 / NIH-LAMPP-1996-200*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566. Ausschlussgrund 4

718. WHO ICTRP 2016. *Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers*: *NCT02666833 / 2015P002339*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666833. Ausschlussgrund 4

719. WHO ICTRP 2016. *Optimized photodynamic therapy for skin cancer*: *EUCTR2016-002508-16-DK / 53897*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002508-16-DK. Ausschlussgrund 1

720. WHO ICTRP 2015. *Outcome of staged surgical excision with intraoperative histopathologic evaluation for treatment of high risk basal cell carcinoma*: *IRCT201412196403N5 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201412196403N5. Ausschlussgrund 1

721. WHO ICTRP 2017. *PD-1 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy*: *NCT03132636 / 2016-003122-16 R2810-ONC-1620*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132636. Ausschlussgrund 9

722. WHO ICTRP 2013. *PDT versus PDT in combination with 5% Imiquimod in patients with non melanoma skin cancer*: *EUCTR2013-000092-33-AT / PDTA02_24.05.2013*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000092-33-AT. Ausschlussgrund 1

723. WHO ICTRP 2015. *PDT With Metvix 160 mg/g Cream Versus PDT With Placebo Cream in Patients With Primary Nodular Basal Call Carcinoma*: *NCT00472043 / PCT308/00*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472043. Ausschlussgrund 1

724. WHO ICTRP 2015. *PDT With Metvix® 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT00472459 / PCT313/03*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472459. Ausschlussgrund 1

725. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / NCI-2015-01869 350 P30CA124435 IRB-34925 SKIN0031*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690948. Ausschlussgrund 1

726. WHO ICTRP 2016. *PEP005 Gel - Evaluation of the Safety and Efficacy of Ingenol Mebutate Gel on a Superficial Basal Cell Carcinoma on the Trunk or Extremities*: *NCT01325688 / PEP005-037*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325688. Ausschlussgrund 1

727. WHO ICTRP 2015. *Periocular Basal Cell Carcinoma (BCC): Permanent vs. Frozen Section Pathological Control*: *NCT00663650 / 01*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663650. Ausschlussgrund 1

728. WHO ICTRP 2017. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / CC#122011*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835626. Ausschlussgrund 2

729. WHO ICTRP 2015. *Photochemical Tissue Bonding*: *NCT00586040 / 2006p001528*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00586040. Ausschlussgrund 1

730. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy (PDT) With Metvix Cream 160 mg/g Versus PDT With Placebo Cream in Patients With Primary Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00472108 / PCT307/00*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472108. Ausschlussgrund 1

731. WHO ICTRP 2017. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639117. Ausschlussgrund 1

732. WHO ICTRP 2012. *Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin with methyl aminolevulinate - PDT for periocular BCC*: *EUCTR2007-004085-41-GB / 2007-003-0401-OPH*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004085-41-GB. Ausschlussgrund 1

733. WHO ICTRP 2016. *Photodynamic Therapy Using Blue Light or Red Light in Treating Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02258243 / NCI-2014-02037 CASE2614 CASE2614 P30CA043703*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258243. Ausschlussgrund 1

734. WHO ICTRP 2017. *Photodynamic Therapy Using HPPH in Treating Patients Undergoing Surgery for Primary or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00470496 / NCI-2010-01941 I74606 P30CA016056*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470496. Ausschlussgrund 4

735. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy Using Methyl-5-Aminolevulinate Hydrochloride Cream in Determining Pain Threshold in Patients With Skin Cancer*: *NCT01292668 / NCI-2010-02319 I175410*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292668. Ausschlussgrund 1

736. WHO ICTRP 2017. *Photographing the Skin During Photodynamic Therapy*: *NCT03167762 / 17/WS/0055*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167762. Ausschlussgrund 9

737. WHO ICTRP 2016. *Pilot Biomarker Trial to Evaluate the Efficacy of Itraconazole in Patients w/ Basal Cell Carcinomas*: *NCT01108094 / SU-04162010-5722 17365 SKIN0004-TX*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108094. Ausschlussgrund 4

738. WHO ICTRP 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SU-09022011-8371 21759 SKIN0009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529450. Ausschlussgrund 2

739. WHO ICTRP 2015. *Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS*: *NCT01245972 / HRPP-101001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245972. Ausschlussgrund 1

740. WHO ICTRP 2015. *Post-occlusive Reactive Hyperemia and Basal-cell Carcinoma*: *NCT01455363 / IC2011-01*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455363. Ausschlussgrund 4

741. WHO ICTRP 2012. *Prospektive, klinische 4-Arm Pilotstudie zur Dosisfindung der kombi-nierten Anwendung von P.L.E.A.S.E. mit 5% topischen Imiquimod ver-sus Standardapplikation von 5% topischem Imiquimod bei Basaliomen*: *EUCTR2010-022521-15-AT / PLE-BAS-P-4/12/10*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022521-15-AT. Ausschlussgrund 4

742. WHO ICTRP 2015. *Pulsed Dye Laser in Treating Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT02125669 / FF57/2012*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125669. Ausschlussgrund 1

743. WHO ICTRP 2012. *Quality of life of patients with actinic keratoses and/or a superficial basal cell carcinoma treated with Imiquimod 5% cream*: *EUCTR2008-002501-39-NL / 201073*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002501-39-NL. Ausschlussgrund 1

744. WHO ICTRP 2017. *Randomized Pilot Study of Treatment for BCC Using the Multiplex 595/1064 nm Laser*: *NCT02270645 / 20120815*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270645. Ausschlussgrund 1

745. WHO ICTRP 2015. *Rates of Positive Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Re-excisions*: *NCT01403480 / 0064-11-RMB-CTIL*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403480. Ausschlussgrund 4

746. WHO ICTRP 2017. *RCM to Diagnose BCC - Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose Basal Cell Carcinoma*: *NCT03331874 / 206698(59-03-16)*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331874. Ausschlussgrund 9

747. WHO ICTRP 2015. *Recurrence Rate and Esthetic Outcome After Excision of Basal Cell Carcinomas Excluded From Trial NCT00515970*: *NCT00639652 / 16/2008BO2*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00639652. Ausschlussgrund 6

748. WHO ICTRP 2016. *Reflectance Confocal Microscopy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02623101 / RCM-oncoZonMw-1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623101. Ausschlussgrund 9

749. WHO ICTRP 2017. *Reflectance Confocal Microscopy of Wounds During Moh's Surgery: Feasibility Testing of a Mosaicing Algorithm for Intraoperative Imaging of Cancer Margins*: *NCT01872130 / 12-239*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872130. Ausschlussgrund 4

750. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00578214 / 07-000848*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578214. Ausschlussgrund 1

751. WHO ICTRP 2016. *Safety and Efficacy of Oshadi D and Oshadi R in Basal Cell Carcinoma Patients Prior to Tumor Excision a Phase 2 Study*: *NCT02007317 / OS-BCC-P2-01*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007317. Ausschlussgrund 1

752. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Imiquimod 5% Cream Applied 3x Per Week for 8 or 12 Weeks in Low Risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00204555 / BCC-IMI-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00204555. Ausschlussgrund 2

753. WHO ICTRP 2017. *Safety with interferon in skin carcinomas (SCIENCE study)*: *RPCEC00000143 / IG/IAG/CP/1202*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000143. Ausschlussgrund 9

754. WHO ICTRP 2016. *Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold*: *NCT02059252 / SML001/13*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059252. Ausschlussgrund 2

755. WHO ICTRP 2017. *Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery*: *NCT02321982 / D15025*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321982. Ausschlussgrund 4

756. WHO ICTRP 2017. *Serum Concentration of Lidocaine After Local Injection During Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00793169 / MA-stu1404*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793169. Ausschlussgrund 4

757. WHO ICTRP 2017. *Set-back Suture Versus Traditional Vertical Mattress Suture*: *NCT01773447 / 247354*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773447. Ausschlussgrund 4

758. WHO ICTRP 2015. *Short Term Effects of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01015898 / pdt1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015898. Ausschlussgrund 5

759. WHO ICTRP 2015. *Simvastatin, a drug with immune-modulatory effect*: *IRCT2013122015334N2 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013122015334N2. Ausschlussgrund 1

760. WHO ICTRP 2017. *Skin Cancer Screening Education Study*: *NCT02352428 / LEO-SCSES_1013*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352428. Ausschlussgrund 4

761. WHO ICTRP 2017. *SKINCATCH Trial: Skin cancer and tumor health care*: *NTR5746 / MEC*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5746. Ausschlussgrund 9

762. WHO ICTRP 2017. *Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / NCI-2014-02200 5136 29839 P30CA124435 SKIN0020*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303041. Ausschlussgrund 2

763. WHO ICTRP 2016. *Spanish Registry of Mohs Surgery*: *NCT02310503 / FAE-MOH-2013-01*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310503. Ausschlussgrund 6

764. WHO ICTRP 2017. *Strategies to Promote Skin Health*: *NCT03237013 / 2253101*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237013. Ausschlussgrund 4

765. WHO ICTRP 2017. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / 22355 ML28485*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700049. Ausschlussgrund 2

766. WHO ICTRP 2015. *Study evaluating the interest of Vismodegib before surgery in the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2013-004338-13-FR / 2013_36*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004338-13-FR. Ausschlussgrund 2

767. WHO ICTRP 2017. *Study of ASN-002 to Treat Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Individuals With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT03208296 / ASN-002-002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208296. Ausschlussgrund 9

768. WHO ICTRP 2016. *Study of Electronic Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell Carcinoma*: *NCT02939027 / BCCBrachy*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939027. Ausschlussgrund 1

769. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108121 / 2005/153 PEP005-002*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108121. Ausschlussgrund 1

770. WHO ICTRP 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108134 / 2005/154 PEP005-003*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108134. Ausschlussgrund 1

771. WHO ICTRP 2015. *Superficial Basal Cell Carcinoma Treatment With Topical Photodynamic Therapy With Fractionated 5-aminolevulinic Acid 20% Versus Two Stage Methylaminolevulinate*: *NCT01491711 / NL38127*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491711. Ausschlussgrund 1

772. WHO ICTRP 2014. *Superficially growing basal cell cancer's light activation treatment: comparing three light sensitising creams*: *EUCTR2014-002746-50-FI / Q272dnro47/2014*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002746-50-FI. Ausschlussgrund 2

773. WHO ICTRP 2013. *Superficiel basal cell carcinoma treatment with topical photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus two stage methylaminolevulate*: *EUCTR2011-005809-77-NL / NL38217*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005809-77-NL. Ausschlussgrund 1

774. WHO ICTRP 2015. *Superpulsed CO2 laser with intraoperative pathologic assessment for treatment of periorbital basal cell carcinoma involving eyelash line*: *IRCT201404036403N4 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201404036403N4. Ausschlussgrund 1

775. WHO ICTRP 2017. *Surgery Versus Combined Treatment With Curettage and Imiquimod for Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02242929 / NL50433.068.14*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242929. Ausschlussgrund 4

776. WHO ICTRP 2015. *Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for primary and recurrent basal cell carcinoma of the face*: *ISRCTN65009900 / OG99-030*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65009900. Ausschlussgrund 6

777. WHO ICTRP 2015. *T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant*: *NCT00089180 / UAB-0323 CDR0000378098 N01CN15136 NCI-2012-02619*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089180. Ausschlussgrund 1

778. WHO ICTRP 2017. *Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers*: *NCT02978625 / NCI-2016-01804 10057 P30CA072720 UM1CA186716*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625. Ausschlussgrund 9

779. WHO ICTRP 2016. *Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo*: *NCT02902822 / CLICCAILNEO_2*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902822. Ausschlussgrund 4

780. WHO ICTRP 2017. *The effect of interferon alpha 2b on the treatment of basal cells cancer*: *IRCT2017093017756N30 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017093017756N30. Ausschlussgrund 9

781. WHO ICTRP 2017. *The effect of laser alone and with cryotherapy in treating superficial basal cell carcinoma*: *IRCT2017030732933N1 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017030732933N1. Ausschlussgrund 1

782. WHO ICTRP 2015. *The Evaluation of Oral Acitretin in the Treatment of Psoriasis, Cutaneous Disorders of Keratinization, Multiple Basal Cell Carcinomas and Other Retinoid Responsive Diseases*: *NCT00005660 / 77-C-0172 770172*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005660. Ausschlussgrund 6

783. WHO ICTRP 2017. *The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection*: *NCT00765193 / 19-175ex07/08*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193. Ausschlussgrund 4

784. WHO ICTRP 2015. *The Role of Melanocyte in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02576769 / BCC1*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576769. Ausschlussgrund 6

785. WHO ICTRP 2016. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956889. Ausschlussgrund 6

786. WHO ICTRP 2015. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC*: *NCT00432185 / PEP005-009*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432185. Ausschlussgrund 1

787. WHO ICTRP 2017. *To establish the diagnosis and therapy pathway of cutis squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma under various clinical dermatology sub-disciplinary comprehensive diagnosis and therapy systems*: *ChiCTR-PRNRC-13003628 / no secondary ID*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-PRNRC-13003628. Ausschlussgrund 6

788. WHO ICTRP 2014. *To test whether the experimental drug GDC-0449 is safe and effective for advanced basal cell carcinoma*: *EUCTR2008-004945-27-BE / SHH4476g*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004945-27-BE. Ausschlussgrund 2

789. WHO ICTRP 2012. *Topical Diclofenac and Vitamin D3 to treat Basal Cell Carcinoma - VitaDi*: *EUCTR2010-022410-11-NL / 33606.068.10*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022410-11-NL. Ausschlussgrund 1

790. WHO ICTRP 2016. *Topical Green Tea Ointment in Treatment of Superficial Skin Cancer*: *NCT02029352 / NL47392.068.13*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029352. Ausschlussgrund 1

791. WHO ICTRP 2015. *Topical Imiquimod Compared With Surgery in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00066872 / CRUK-LON-SINS-C7484/A2869 EU-20205 CDR0000320513*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00066872. Ausschlussgrund 1

792. WHO ICTRP 2017. *Topical Itraconazole in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02120677 / NA_00077461*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120677. Ausschlussgrund 9

793. WHO ICTRP 2017. *Topical Itraconazole in Treating Patients With Basal Cell Cancer*: *NCT02735356 / NCI-2016-00452 SKIN0030 P30CA124435*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735356. Ausschlussgrund 4

794. WHO ICTRP 2017. *Topical Remetinostat in Treating Patient With Cutaneous Basal Cell Cancer*: *NCT03180528 / NCI-2017-00981 40947 SKIN0037*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180528. Ausschlussgrund 9

795. WHO ICTRP 2015. *Topical Vitamin D3, Diclofenac or a Combination of Both to Treat Basal Cell Carcinoma*: *NCT01358045 / MEC10-2-088*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358045. Ausschlussgrund 1

796. WHO ICTRP 2017. *Treatment of large nodular facial BCC with imiquimod 5% cream before Mohs micrographic surgery*: *NTR1081 / M07-1745*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1081. Ausschlussgrund 9

797. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma (BCC) With Imiquimod 5% Cream After Curettage*: *NCT00314756 / BG04-484*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314756. Ausschlussgrund 1

798. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Primary Basal Cell Carcinomas of the Skin With Combination of Topical Imiquimod and Cryosurgery*: *NCT01212562 / 75090409*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212562. Ausschlussgrund 1

799. WHO ICTRP 2016. *Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)*: *NCT01984892 / BB-43984 GCO13-1687*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984892. Ausschlussgrund 2

800. WHO ICTRP 2012. *Treatment of superficial basal cell carcinoma by three non-invasive modalities: PDT vs. imiquimod vs. 5-fluorouracil - Treatment of sBCC*: *EUCTR2007-002776-33-NL / 80-82310-98-08626*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002776-33-NL. Ausschlussgrund 1

801. WHO ICTRP 2015. *Two Studies to Determine if Verteporfin PDT is Effective & Safe in Treating Multiple Basal Cell Carcinoma of the Skin*: *NCT00049959 /*

VFIMBCC01andVFIMBCC02. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049959. Ausschlussgrund 9

802. WHO ICTRP 2015. *Ultrasound Biomicroscopy - Apoptosis*: *NCT00188370 / UHNREB01-0508-C*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00188370. Ausschlussgrund 4

803. WHO ICTRP 2017. *Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool*: *NCT02580916 / 11054*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580916. Ausschlussgrund 4

804. WHO ICTRP 2015. *Video-Based Treatment Options for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02158650 / DCOR-BCC IRB00074984(VAIRBnumber) IRB00058881*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158650. Ausschlussgrund 4

805. WHO ICTRP 2017. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / HUM00082579 UMCC2014.022*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436408. Ausschlussgrund 4

806. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543581. Ausschlussgrund 2

807. WHO ICTRP 2016. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / 1401183410*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067104. Ausschlussgrund 1

808. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / NCI-2012-01055 SKIN0012 IRB-24313*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631331. Ausschlussgrund 1

809. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib on Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma Under Real World Conditions*: *NCT02781389 / ML29828*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781389. Ausschlussgrund 9

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 4-221 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 4-221 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sonidegib 200 mg und 800 mg zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) **Primäres Ziel** (Auswertung basierend auf den modifizierten „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST)-Kriterien bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit mBCC)**:** • Bewertung der Wirksamkeit von Sonidegib, gemessen anhand der objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) **Sekundäres Ziel** (Auswertung basierend auf mRECIST-Kriterien bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit mBCC)**:** • Bestimmung der mittleren Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR) • Ermittlung der vollständigen Ansprechrate (complete response rate, CRR) **Weitere Sekundäre Ziele:** • Ermittlung des Effekts von Sonidegib auf das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) gemäß mRECIST-Kriterien bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit mBCC • Bestimmung der Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (time to tumor response, TTR), d.h. CR oder partielles Ansprechen (partial response, PR) gemäß mRECIST-Kriterien bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit mBCC • Bewertung von ORR, DoR, PFS und TTR durch die Studienärzte gemäß mRECIST-Kriterien bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit mBCC • Bewertung von ORR, DoR, PFS und TTR durch die Studienärzte gemäß RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit laBCC • Bewertung von ORR, DoR, PFS und TTR durch einen zentralen Review gemäß RECIST 1.1-Kriterien bei Patienten mit laBCC oder mBCC • Bewertung der Sicherheit von Sonidegib, inklusive Veränderungen im QT/QTc-Intervall im Vergleich zur Baseline, untersucht durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		zentralen Review von Elektrokardiogrammen (EKGs) und mögliche Korrelation mit systemischer Arzneimittelexposition
		• Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Sonidegib, durch Messung der (C_{min}) Plasmakonzentrationen von Sonidegib
		• Ermittlung des Effekts von Sonidegib auf das Gesamtüberleben (overall survival, OS)
		
		Explorative Ziele:
		• Bestimmung des Effekts der Sonidegib-Therapie auf patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes, PRO)
		• Analyse von Hedgehog (Hh)-Signalwegmutationen, Genamplifikationen und Hochregulierung von Genen in archivierten und frischen Tumorbiopsien nach potenziellen Korrelationen mit dem klinischen Ansprechen und / oder Rezidiven
		• Untersuchung von Veränderungen der Genexpression des Hh-Signalweg-Gens Gli-1 während der Behandlung mit Sonidegib und / oder Veränderungen anderer Signalwege in Tumorbiopsien, auf potentielle Resistenzmechanismen gegen Sonidegib
		• Evaluierung der Wirksamkeit von Sonidegib auf zelluläre Antworten durch die Untersuchung von Proliferation und apoptotischen Biomarkern in Tumorbiopsien
		• Zur Untersuchung genetischer Variationen oder Dispositionen, die in Zusammenhang stehen könnten mit:
		  ○ Variabilität zwischen einzelnen Patienten in der PK-Exposition unter Sonidegib
		  ○ Anfälligkeit für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie unerwünschte Ereignisse (UE)
		  ○ Klinisches und zelluläres Ansprechen auf die Therapie mit Sonidegib
		• Identifikation von möglichen PK / Pharmakodynamik- (PD) oder PK / Wirksamkeits- und Sicherheits-Korrelationen, falls zutreffend
		
		Hypothese:
		Der Studie lag die Hypothese zugrunde, dass 800 mg Sonidegib wirksamer bei der Behandlung des laBCC und mBCC ist als 200 mg Sonidegib ist. Auf dieser Hypothese basierte die 2:1 Randomisierung in die 800 mg- und 200 mg-Studienarme.

Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, adaptive, multizentrische, parallele, nicht-vergleichende Phase-II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 (Sonidegib 200 mg vs. Sonidegib 800 mg, oral einmal täglich)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es gab neun Änderungen des Protokolls: **Änderung 1 (19. April 2011, vor Studienbeginn):** • Die Beschreibung der Verhütungsvorsichtsmaßnahmen wurde verändert um der „UK Guideline of Prevention of Pregnancies in Participants in Clinical Trials“ zu entsprechen. **Änderung 2 (17. November 2011, nach Einschluss von 26 Patienten in die Studie):**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Einschlusskriterien wurden angepasst, um die für die Studie geeignete Patientenpopulation klarer zu definieren (Gründe für den Ausschluss von Patienten mit lokalen Therapien oder Operationen sollten erfasst werden) • Eine zentrale histopathologische Analyse wurde in die Studie eingeschlossen, um die Diagnose und Eignung von Patienten zu bestätigen (Vermerk: als Folge war ein Großteil der laBCC-Patienten, die vor dieser Änderung in die Studie eingeschlossen wurden nicht für die Untersuchung der ORR gemäß mRECIST geeignet) • Der Stichprobenumfang wurde im 800 mg-Arm von 80 auf 100 Patienten und im 200 mg Arm von 40 auf 50 Patienten erhöht, um zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu erheben • Die Kriterien für die Bewertung der ORR wurden für laBCC von RECIST 1.1 zu mRECIST abgeändert, da die Beurteilung des Tumoransprechens bei Patienten mit laBCC, die an Ulzerationen, Zysten und Narbenbildungen / Fibrose leiden durch die RECIST 1.1-Kriterien nicht angemessen abgedeckt wird • Implementierung eines „Central Reading“ bei der Bestimmung des primären Endpunktes, um robustere Schlussfolgerungen zu erhalten **Änderung 3 (23. November 2011, nach Einschluss von 29 Patienten in die Studie):** • Patienten, die eine asymptomatische therapiebedingte Grad 1 Creatinkinase (CK)-Erhöhung hatten, mussten bis zur Behebung wöchentlich kontrolliert werden, um lokale regulatorische Anforderungen in Frankreich zu erfüllen **Änderung 4 (28. Juni 2012, nach Einschluss von 150 Patienten in die Studie):** • Einführung des Primary Efficacy Analysis Sets (pEAS); mRECIST-Kriterien wurden bei der Protokolländerung 2 eingeführt; ein Großteil der Patienten mit laBCC, die vor der Einführung der mRECIST-Kriterien in die Studie eingeschlossen wurden, waren ggf. nicht für die ORR-Analyse gemäß mRECIST geeignet. Das pEAS definiert eine Untergruppe des Full Analysis Set (FAS) und schließt jene laBCC Patienten aus, die nicht für die Tumorbewertung gemäß mRECIST geeignet waren • Der Stichprobenumfang wurde weiter auf etwa 210 Patienten erhöht, um eine genügend große Anzahl von Patienten im pEAS sicherzustellen (d.h. 50 Patienten im 200 mg Sonidegib-Arm und 100 Patienten im 800 mg-Arm) **Änderung 5 (03. Juni 2013, nach Einschluss aller Patienten in die Studie):** • Die statistische Analyse für sekundäre Endpunkte wurde angepasst. Dies ermöglichte, dass ORR nach RECIST 1.1 für den zentralen Review durch MRI und Fotografie unabhängig ermittelt werden konnte, ohne dass eine Anpassung der Läsionen von MRI / Fotografie und Läsion nötig war **Änderung 6 (14. November 2013, nach Einschluss aller Patienten in die Studie):** • Einführung eines unabhängigen Review–Komitees (independent review committee, IRC), um das Gesamtansprechen aus den integrierten MRT-, Fotografie- und Histologiedaten zu ermitteln.

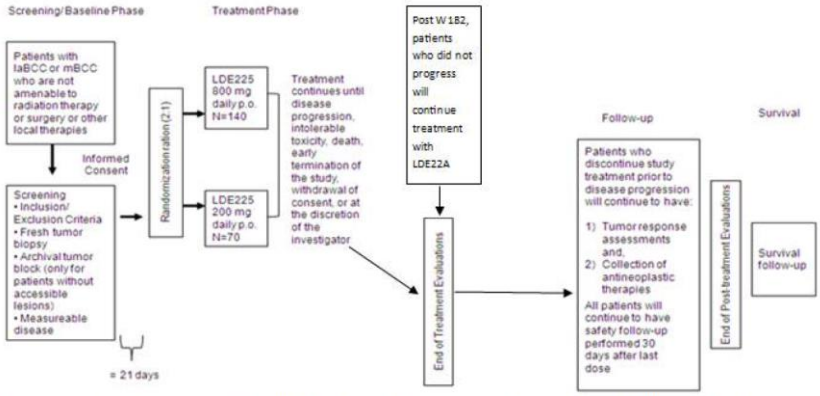
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dies wurde eingeführt, um Klarheit darüber zu erhalten, wie diese drei Methoden gemäß mRECIST integriert werden mussten, um das zusammengesetzte Gesamtansprechen für Patienten mit laBCC zu bestimmen **Änderung 7 (04. April 2014, nach Einschluss aller Patienten in die Studie):** • Verlängerung der Studiendauer um zusätzliche 104 Wochen, um langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sammeln zu können. Die Ergebnisse der ersten Analyse (Februar 2014) zeigten, dass sowohl die 200 mg- als auch die 800 mg-Dosierung wirksam waren und einen klinischen Nutzen für die Patienten boten. Die Daten wiesen auch auf ein akzeptables Sicherheitsprofil hin. Das unabhängige Datenüberwachungskomitee (independent data monitoring committee, IDMC) und der Lenkungsausschuss der Studie (study steering committee, SSC) empfohlen daher, die Studie ohne Veränderungen zu verlängern **Änderung 8 (24. Februar 2015, nach Einschluss aller Patienten in die Studie):** • Anpassung der Sprache bezüglich des IDMCs, um Klarheit bezüglich der Zusammensetzung des IDMCs zu schaffen **Änderung 9 (16. März 2016, nach Einschluss aller Patienten in die Studie):** Verlängerung der Studienbehandlung über die abschließende Wirksamkeitsanalyse hinaus für Patienten, die einen klinischen Nutzen hatten. Zulässige Patienten die die Behandlung erhielten (nach Woche 182, nachdem der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte (last patient first treatment, LPFT)) und die einen klinischen Nutzen von der Behandlung hatten, Sonidegib weiterhin zu erhalten, bis zum Voranschreiten der Erkrankung, untolerierbaren Toxizitäten, Tod oder Widerruf der Einwilligung. Die Untersuchungen sowie die geplanten Visiten nach Woche 182 (im Anschluss an LPFT) wurden angepasst, um der allgemeinen klinischen Praxis zu entsprechen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** • Alter mindestens 18 Jahre oder älter • Patienten mit laBCC oder mBCC: • Patienten mit histologisch bestätigter laBCC-Diagnose, die nicht mit RT, per OP, oder mit anderen lokalen Therapien behandelt werden können. Die histologische Bestätigung der Diagnose muss auf einer während des Screenings durchgeführten Biopsie basieren. Patienten mit nicht zugänglicher Tumorläsion müssen zu diesem Zweck eine archivierte Tumorprobe zur Verfügung stellen. Patienten mit laBCC müssen ein mit Magnetresonanztomographie (MRT) oder Farbfotografie messbares Karzinom haben, definiert als eine Läsion mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Mindestgröße von ≥ 10 mm in wenigstens einer Dimension • Patienten mit histologisch bestätigter mBCC-Diagnose. Die histologische Diagnose muss auf einer während des Screenings erfolgten Biopsie (wenn möglich) oder auf einer archivierten Tumorprobe basieren. Patienten mit mBCC müssen ein mit MRT oder Computertomographie (CT) akkurat messbares Karzinom haben, definiert als mindestens eine nicht nodale Läsion, die in mindestens einer Dimension nicht kleiner als die doppelte Schichtdicke oder 10 mm ist, oder eine nodale Läsion, die mindestens 15 mm in der kurzen Achse misst (unabhängig von der Schichtdicke). Lytische Knochenläsionen oder gemischt lytisch-blastische Läsionen mit identifizierbaren Weichgewebeanteil, welche durch CT oder MRT bestimmt werden, können als messbare Läsionen gewertet werden. Läsionen in zuvor bestrahlten Regionen können nur als messbar gewertet werden, wenn klare Nachweise eines Wachstums seit der RT, wie in den Krankenakten beschrieben, bestehen • World Health Organization (WHO) Performance-Status von ≤ 2 • Patienten mit adäquater Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion entsprechend folgender Definitionen: • Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) ≥ $1{,}5\times10^9$ /l • Hämoglobin (Hgb) ≥ 9 g/dl • Thrombozyten ≥ 100×10^9/l • Totales Bilirubin im Serum ≤ 1,5 × ULN (upper limit of normal, normale Obergrenze) • Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 2,5 × ULN oder ≤ 5 × ULN, falls Lebermetastasen vorhanden sind • Serum CK < 1,5 × ULN • Serum Creatinin ≤ 1,5 × ULN oder 24-Stunden-Ausscheidung von ≥ 50 ml/min • Schriftliche Einwilligungserklärung vor dem Screening **<u>Ausschlusskriterien:</u>** • Patienten mit großen Operationen innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation • Patienten mit gleichzeitig unkontrolliertem Krankheitszustand, welcher die Studienteilnahme beinträchtigen könnte, oder die Interpretation der Studiendaten beeinflussen könnte • Patienten, die nicht fähig sind orale Medikamente einzunehmen, oder mit versehrtem oberen Gastrointestinaltrakt, oder mit bekanntem Malabsorptions-Syndrom • Patienten, die bereits mit Sonidegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren behandelt wurden • Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (z.B. entzündliche Myopathien, Muskeldystrophie, amyotrophe Lateralsklerose und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		spinaler Muskelatrophie) oder die eine Begleitmedikation erhalten, von der bekannt ist, dass sie eine Rhabdomyolyse verursachen können, wie HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine), Clofibrat und Gemfibrozil, und die nicht mindestens zwei Wochen vor dem Behandlungsbeginn mit Sonidegib abgesetzt werden können. Wenn notwendig, dass der Patient weiter mit Statinen behandelt wird um eine Hyperlipidämie zu kontrollieren, darf nur Pravastatin mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden
		• Patienten, die planen, nach Therapiebeginn mit einem anstrengenden Übungsplan anzufangen. Vermerk: Muskuläre Aktivitäten, die zu signifikanter Erhöhung der Plasma CK-Level führen können, sollten während der Behandlung mit Sonidegib vermieden werden
		• Patienten, die innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn an einer Studie mit einem experimentellen Arzneimittel teilgenommen haben
		• Patienten, die eine andere anti-neoplastische Therapie (z.B. Chemotherapie, RT oder zielgerichtete Therapie) gleichzeitig oder innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn erhalten. Alle Toxizitäten vorheriger Therapien mussten ≤ Grad 1 vor dem Beginn mit der Studienmedikation sein
		• Patienten, die eine Behandlung mit Medikamenten erhalten, von denen bekannt ist, dass sie mittlere oder starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5 sind oder mit Medikamenten, die von CYP2B6 oder CYP2C9 metabolisiert werden, einen geringen therapeutischen Index haben, und nicht vor Behandlungsbeginn mit Sonidegib abgesetzt werden können. Medikamente, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren sind, sollten mindestens sieben Tage, und starke CYP3A4/5-Induktoren mindestens zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Sonidegib abgesetzt werden
		• Schwangere oder stillende Frauen, bestätigt durch einen positiven hCG Labortest (> 5 mIU/ml)
		• Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die in physiologischer Weise fähig sind schwanger zu werden, es sei denn, sie benutzen zwei Varianten von hocheffektiven Verhütungsmethoden (definiert wie folgt) während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Behandlung:
		  • Totale Abstinenz (wenn dies der bevorzugten und gewohnten Lebensweise der Patientin entsprach). Periodische Abstinenz (z.B. Kalender, Eisprung, symptothermale oder nach-Eisprung Methoden) und Coitus Interruptus waren keine akzeptablen Methoden zur Verhütung
		  • Verhütung mit einer der folgenden Kombinationen (a+b, a+c, b+c, d+c oder e+c):
		  a) Nutzung oraler, injizierter oder implantierter hormoneller Methoden der Verhütung oder andere Formen der hormonellen Verhütung mit vergleichbarer Effizienz (Misserfolgsrate < 1 %)
		  b) Platzierung eines Intrauterinpessars oder eines Intrauterinsystems

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Barriereverhütungsmethoden: Kondom oder Okklussivpessar (Diaphragma oder Portiokappen) mit Spermizid d) Weibliche Sterilisation (operative bilaterale Ovariektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Ligatur der Eileiter mindestens sechs Wochen vor Einnahme der Studienmedikation. Bei alleiniger Ovariektomie muss der Reproduktionsstatus durch nachfolgende Hormonlevelbestimmung bestätigt worden sein e) Männliche Sterilisation (mindestens sechs Monate vor dem Screening). Für die weiblichen Patienten der Studie muss der sterilisierte Partner der einzige Partner der Patientin sein Bei oraler Verhütung sollten die Frauen mindestens drei Monate stabil sein, bevor sie die Studienmedikation einnehmen. Frauen wurden als post-menopausal und nicht als potenziell gebärfähig betrachtet, wenn sie zwölf Monate lang natürlich amenorrhoisch waren und ein angemessenes klinisches Profil (z.B. angemessenes Alter, vasomotorische Symptome) hatten oder eine operative bilaterale Ovariektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder eine Ligatur der Eileiter mindestens sechs Wochen vor Studienbeginn stattgefunden hat. Bei alleiniger Ovariektomie musste der Reproduktionsstatus durch nachfolgende Hormonlevel Bestimmung bestätigt worden sein, damit die Frau als nicht gebärfähig galt • Sexuell aktive Männer müssen während und bis sechs Monate nach der Behandlung mit Sonidegib ein Kondom benutzen und sollten kein Kind zeugen. Auch sterilisierte Männer mussten ein Kondom benutzen, um die Weitergabe des Arzneimittels über die Samenflüssigkeit zur verhindern Patienten, die unfähig oder nicht gewillt sind, dem Protokoll zu folgen
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Studie wurde an 58 Studienzentren in zwölf Ländern durchgeführt: Australien (zwei Zentren), Belgien (zwei Zentren), Deutschland (zehn Zentren), Frankreich (fünf Zentren), Griechenland (ein Zentrum), Großbritannien (sieben Zentren), Italien (ein Zentrum), Kanada (zwei Zentren), Schweiz (drei Zentren), Spanien (drei Zentren), Ungarn (zwei Zentren) und USA (21 Zentren) Sponsor der Studie war Novartis Pharmaceuticals Corporation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	230 Patienten wurden nach einem 1:2 Randomisierungsschema (200 mg vs. 800 mg) einem von zwei Studienarmen zugeteilt: • Orale Einnahme einmal täglich von einer 200 mg Sonidegib-Hartgelantinekapsel und drei Placebo Kapseln (79 Patienten) • Orale Einnahme einmal täglich von insgesamt 800 mg Sonidegib in vier 200 mg Sonidegib-Hartgelantinekapseln (151 Patienten) Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich die Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (200 mg Sonidegib) und mit Placebo in Aussehen und Verpackung nicht voneinander Die Patienten nahmen jeden Morgen oral eine Dosis (vier Tabletten) der Studienmedikation zu Hause ein. Die Patienten wurden angewiesen, die Kapseln ungefähr zwei Stunden nach einem leichten Frühstück mit einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Glas Wasser einzunehmen, innerhalb eines Zeitraums der so kurz wie möglich sein sollte (z.B. eine Kapsel alle zwei Minuten): Die Kapseln sollten nicht zerkaut oder geöffnet werden und die Patienten nach der Einnahme der Studienmedikation für mindestens eine Stunde nichts essen. An Tagen, an denen PK-Proben genommen wurden, mussten diese vor der Medikamenteneinnahme entnommen werden. Die Patienten nahmen an diesen Tagen ihre Medikamente in der Klinik ein. Während des gesamten Studienverlaufs wurden die Patienten angewiesen auf Grapefruits, Granatäpfel, Sternfrüchte und (Sauer-) Orangen zu verzichten. Vergaß ein Patient die morgendliche Medikation, konnte er sie bis zu sechs Stunden später einnehmen, musste dies jedoch im Dosierungsbericht vermerken  Abbildung 4-103: Studiendesign der Studie CLDE225A2201, Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017a Die primäre Analyse erfolgte nach 24-Wochen Behandlung mit Sonidegib oder nach Abbruch der Behandlung, je nachdem was vorher erfolgte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierte, doppelblinde, adaptive, multizentrische, parallele, nicht-vergleichende Phase-II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 (Sonidegib 200 mg vs. Sonidegib 800 mg, oral einmal täglich)
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten für ≥ 24 Wochen untersucht wurden oder die Behandlung abgebrochen haben
		Insgesamt wurden drei Zwischenanalyse durchgeführt:
		• Eine Zwischenanalyse der Sicherheit durch das IDMC, nachdem die ersten 30 Patienten 8 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten
		• Eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit, nachdem die ersten 48 Patienten 16 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten
		• Eine weitere Zwischenanalyse der Sicherheit im November 2013
		
		<u>Zusätzliche Analysen wurden an folgenden Zeitpunkten durchgeführt:</u>
		• <u>12 Monate (≥ 50 Wochen nachdem alle Patienten die Behandlung erhalten, oder die Behandlung abgebrochen hatten)</u>
		• <u>18 Monate (≥ 78 Wochen nachdem alle Patienten die Behandlung erhalten, oder die Behandlung abgebrochen hatten)</u>
		• <u>30 Monate (≥ 130 Wochen nachdem alle Patienten die Behandlung erhalten oder die Behandlung abgebrochen hatten)</u>
		• <u>42 Monate (≥ 182 Wochen nachdem alle Patienten die Behandlung erhalten oder die Behandlung abgebrochen hatten)</u>
		
		<u>Wirksamkeitsendpunkte:</u>
		<u>Primärer Endpunkt:</u>
		• ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit dem bestätigten objektiven Ansprechen (entweder CR oder PR), bewertet durch zentralen Review, gemäß mRECIST-Kriterien für Patienten mit laBCC (integriertes zusammengesetztes Ansprechen basierend auf den gesamten radiografischen (MRT), fotografischen (digitales klinisches Foto) und histologischen (histopathologischen) Daten sowie für Patienten mit mBCC gemäß RECIST 1.1-Kriterien
		
		<u>Wichtige sekundäre Endpunkte:</u>
		• DoR durch zentralen Review gemäß
		  ○ mRECIST für Patienten mit laBCC
		  ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC
		• CRR durch zentralen Review gemäß
		  ○ mRECIST für Patienten mit laBCC
		  ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC
		
		<u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u>
		• PFS durch zentralen Review gemäß
		  ○ mRECIST für Patienten mit laBCC
		  ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC
		  ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC
		• TTR (CR oder PR) durch zentralen Review gemäß
		  ○ mRECIST für Patienten mit laBCC
		  ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC

		○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC • ORR durch die Prüfärzte gemäß ○ mRECIST für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC • DoR durch die Prüfärzte gemäß ○ mRECIST für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC • PFS durch die Prüfärzte gemäß ○ mRECIST für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC • TTR durch die Prüfärzte gemäß ○ mRECIST für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC ○ RECIST 1.1 für Patienten mit mBCC • ORR durch zentralen Review gemäß ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC • DoR durch zentralen Review gemäß ○ RECIST 1.1 für Patienten mit laBCC • Gesamtüberleben (OS) CR, DoR, OR, PR und TTR wurden zu den Wochen 5, 9 und 17 (± 3 Tage), anschließend alle 8 Wochen (± 3 Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± 3 Tage) untersucht. (CR: vollständiges Ansprechen; CRR: vollständige Ansprechrate; DoR: Dauer des Ansprechens; OR: objektives Ansprechen; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR; partielles Ansprechen; PRR: partielle Ansprechrate TTR: Zeit bis zum Tumoransprechen) **Patientenberichtete Endpunkte** • EORTC QLQ-C30-Fragebogen • EORTC QLQ-H&N35-Fragebogen • Short-Form-36 (SF-36) <u>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe der EORTC QLQ-C30- und EORTC H&N35- Fragebögen fand am ersten Tag der Studienbehandlung, in Woche 9 (± 3 Tage), anschließend alle 8 Wochen (± 3 Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 12 Wochen (± 3 Tage), bis zum Ende der Studie statt. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des SF-36- Fragebogens fand am ersten Tag der Studienbehandlung, anschließend alle 16 Wochen (± 3 Tage) im ersten Jahr sowie danach alle 24 Wochen (± 3 Tage), bis zum Ende der Studie statt.</u> **<u>Sicherheitsendpunkte</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Häufigkeit, Art, Schweregrad und Zusammenhang mit den UEs: o Tod o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) o Klinisch relevante UEs (einschließlich UEs, die zum Abbruch der Behandlung, zur Dosisreduzierung und/oder Unterbrechung der Behandlung führten) • Veränderungen von Laborparametern, insbesondere Grad 3/4-Anomalitäten EKG-Veränderungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien selbst wurden nicht verändert. Wie in den Änderungen weiter oben geschrieben steht, wurde allerdings das pEAS eingeführt, dass laBCC Patienten gemäß mRECIST einschließt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Studiendesign erlaubte den Zugang von etwa 210 Patienten, um 150 Patienten im pEAS zu erhalten, sollten beide Behandlungsarme über die Zwischenanalyse hinaus fortgesetzt werden Die geplante Fallzahl basierte auf die Annahme, dass die wahre ORR im 800 mg- und 200 mg Sonidegib-Arm ≤ 20 % betrug, mit einem Typ I-(falsch-positiven) Fehler 1. Art von jeweils 0,3 % und 2,4 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Insgesamt wurden drei Zwischenanalyse durchgeführt: • Eine Zwischenanalyse der Sicherheit nachdem die ersten 30 Patienten 8 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten • Eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit nachdem die ersten 48 Patienten 16 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten Eine weitere Zwischenanalyse der Sicherheit im November 2013
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme wurde automatisiert mittels validiertem Interactive Response TechnologyIRT-) System durchgeführt und war stratifiziert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach einem Randomisierungsschema von 1:2 einem von zwei Studienarmen zugeteilt (Sonidegib 200 mg vs. Sonidegib 800 mg). Die Randomisierung zwischen beiden Behandlungsarmen war stratifiziert nach: • Indikation (laBCC oder mBCC) • Histologischer Subtyp (aggressiv vs. nicht aggressiv) für laBCC-Patienten. Region (Australien vs. Europa vs. Nordamerika)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte durch den IRT-Provider mit einem validierten System, dass die zufällige Zuweisung automatisierte. Die Patienten erhielten eine ausreichende Anzahl von Medikamenten zur Heimmedikation bis zum nächsten Untersuchungszeitpunkt bei ihren Prüfärzten. Die Verpackung der Studienmedikation hatte ein zweiteiliges Etikett. Auf jedem Teil stand die Medikamentennummer, über die die Prüfärzte mit Hilfe des IRT die Medikamente den entsprechenden Patienten zuweisen konnten. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Prüfärzte fügten die Patientennummer auf einen Teil des Etiketts hinzu und fügten diesen Teil dem Drug Label Form hinzu. Sowohl Patienten, als auch beteiligte Mitarbeiter der Studie waren gegenüber der Zuteilung der Studienmedikation verblindet ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Database Lock für die primäre Analyse.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patientennummer wurde über das Oracle Clinical RDC-Interface erstellt, in dem der Prüfarzt den Patienten bei dem IRT registrierte. Die Randomisierung erfolgte durch den IRT-Provider mit einem validierten System, dass die zufällige Zuweisung automatisierte. Die Randomisierung und Verteilung der Studienmedikation an die Standorte wurde von Novartis Drug Supply Management durchgeführt. Dabei wurden Randomisierungszahlen generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unvoreingenommen erfolgte und die Verblindung von Patienten und Prüfpersonal aufrechterhalten wurde. Eine Patientenrandomisierungsliste, die automatisch die Patientennummer zu einer Randomisierungsnummer zuwies, wurde von dem IRT-Provider aufgestellt. Die Randomisierungszahlen waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, welche wiederum mit Medikamentennummern verknüpft waren. Eine separate Medikamentenrandomisierungsliste wurde von Novartis Drug Supply Management (oder unter ihrer Führung) mit einem validierten System generiert, dass die zufällige Zuweisung von Medikamentennummer zur Medikamentenpackung der jeweiligen Behandlung automatisierte. Wenn ein Patient aus irgendeinem Grund nicht randomisiert werden konnte, wurde der Grund im CRF notiert. Das IRT musste innerhalb von zwei Tagen benachrichtigt werden, dass der Patienten nicht randomisiert wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Patienten, Prüfpersonal, Personen, die eine Bewertung durchführten, Personal von Novartis und Einzelpersonen in den Zentrallaboren (einschließlich bei der Bilderfassung) blieben von Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt verblindet. Die Verblindung wurde im Verlauf der Studie für drei Patienten wegen Sicherheitsgründen durch den Prüfarzt aufgehoben, der Sponsor wurde jedoch nicht über die entsprechende Behandlung informiert um die Verblindung sicherzustellen. Die Studienmedikamente mit aktivem Wirkstoff unterschieden sich in Aussehen und Verpackung nicht von der Placebo-Intervention.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich die Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (200 mg Sonidegib) und mit Placebo nicht in Aussehen, Beschriftung, Verpackung, Einnahmezeitpunkte und Geruch voneinander.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datensätze:** • Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde, unabhängig davon ob sie sie erhalten haben (alle randomisierten Patienten). Die Patienten wurden gemäß Intention-to-treat- (ITT-) Prinzip jener Behandlung zugeordnet, in die sie randomisiert wurden. Das FAS wurde verwendet, um alle Wirksamkeitsendpunkte entweder als Haupt- oder unterstützende Analysen zu bewerten • Das primary Efficacy Analysis Set (pEAS) war eine Teilmenge des FAS und umfasste Patienten mit laBCC bei denen die Tumore durch MRT und/oder Fotographie adäquat beurteilt wurden und alle Patienten mit mBCC aus dem FAS. Nach dem ITT wurden Patienten nach der Behandlung klassifiziert, in die sie randomisiert wurden Das pEAS wurde verwendet, um alle Wirksamkeitsendpunkte, die auf der Bewertung von Tumoransprechen basieren (ORR-, CRR-, DoR-, PFS-, und TTR-Raten) zu analysieren, auf Basis der mRECIST-Kriterien für laBCC und RECIST 1.1-Kriterien für mBCC • Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis von Sonidegib erhalten haben. Patienten waren klassifiziert nach erhaltener Dosis, definiert als die Behandlung, die mindestens einmal erhalten wurde oder ansonsten als die erste erhaltene Behandlung • Das Per Protocol Set (PPS) besteht aus einer Teilmenge von Patienten aus dem pEAS, die die Anforderungen des Protokolls erfüllen. Die folgenden Protokollabweichungen führten zum Ausschluss aus dem PPS: o Art der Indikation unterscheidet sich von denen, die durch das Protokoll gefordert sind (z.B. fehlerhafte Histologie/Zytologie); keine histologische Bestätigung von laBCC oder mBCC o Mindestanforderung an die messbare Erkrankung nicht erfüllt o WHO Performance-Status ≥ 3 zu Beginn o Systematische Vorbehandlung mit Sonidegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren o Teilnahme an einer anderen experimentellen Medikamentenstudie innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn o Andere anti-neoplastische Therapie (z.B. Chemotherapie oder RT) nach Studienbeginn oder innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn o Patient erhielt keine Studienmedikation o Behandlung begann mehr als 14 Tage nach Randomisierung **Analyse des primären Endpunkts:** Die primäre Analyse des ORR basierte auf dem zentralen Review gemäß mRECIST bei laBCC-Patienten und RECIST 1.1 bei Patienten mit mBCC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das pEAS wurde für diese primäre Analyse verwendet. FAS und PPS wurden als supportive Analysen verwendet. Es wurde angenommen, dass eine Behandlung mit 800 mg wirksamer ist als eine Behandlung mit 200 mg Sonidegib. Ein statistisches Testverfahren, um die beiden Behandlungsarme zu vergleichen, war nicht geplant. Auch waren keine Voraussetzungen für einen statistisch signifikanten Unterschied im ORR definiert um das primäre Ziel der Studie zu erreichen. Die Behandlung mit Sonidegib wurde als ausreichend wirksam angesehen, wenn die beobachtete ORR in einem Behandlungsarm am Ende der Studie bei 30% oder höher liegt. Der Punktschätzer der ORR und das dazugehörige 95%-Konfidenzinterfall (KI) waren für jeden Behandlungsarm vorgesehen. Unterschreitet der untere Grenzwert des 95%-KI den Wert von 20% wurde es aufgrund der Charakteristika des Studiendesigns als klinisch relevant angesehen. Der ORR-Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen exakten 95%-KI wurde zusammengefasst. Der Anteil der Patienten, die eine chirurgische Resektion nach PR erhielten, wurde mit dem exakten 95%-KI unter Verwendung des pEAS zusammengefasst. Zusätzlich zur primären Analyse wurden eine Reihe supportiver Analysen und Sensitivitätsanalysen auf Basis des FAS und PPS durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu untersuchen. **Analyse der sekundären Endpunkte:** <u>Wichtige sekundäre Endpunkt (basierend auf mRECIST für laBCC und RECIST 1.1 für mBCC):</u> • Dauer des Ansprechens (DoR) war definiert als die Zeit ab dem ersten Auftreten einer CR oder PR bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) oder Tod aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung. Wenn die Erkrankung eines Patienten nicht weiter fortschritt und dieser keine weitere Anti-Krebstherapie erhielt, wurde das DoR zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Sonst wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor der Einleitung der Anti-Krebstherapie zensiert. Die Verteilung der DoR unter den Respondern in jedem Behandlungsarm wurde separat mit der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. • Der Punktschätzer der kompletten Ansprechrate (CRR) und das dazugehörige exakte 95%-KI waren vorgesehen <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> • Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines dokumentierten Tumoransprechens (CR oder PR). Die Zeit bis zum Tumoransprechen wurde für jedem Behandlungsarm separat zusammengefasst (ermittelt über den Mittelwert, die Standardabweichung und den Median) • Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden durch die Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die Mediane PFS und OS (wenn schätzbar) wurden mit dem 95%-KI für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Der Unterschied im PFS und OS zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde anhand der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard Ratio (HR) zusammengefasst, berechnet durch eine univariate Cox-Regressionsanalyse PFS war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer PD oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die noch am Leben waren und zum Zeitpunkt des Datenschnittpunkts (28.06.2013) progressionsfrei waren, oder eine zusätzliche Anti-Krebstherapie erhielten, wurde zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor dem Datenschnittpunkt oder vor der Einleitung der Anti-Krebstherapie zensiert. OS war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache oder dem letzten bekannten Zeitpunkt, bei dem der Patienten noch am Leben war • Intervalle und Veränderungen zur Baseline (QT/QTc) und abnormale Veränderungen gemäß EKG-Zentrallabor wurden zusammengefasst (Verwendung von Mittelwert, Standardabweichung und Median). Die Assoziation mit der systematischen Arzneimittelexplosion wurde mit dem Safety Set untersucht • Alle Analysen zur Sicherheit basieren auf den Daten des Safety Set bis zu dem Datenschnittpunkt und erfolgten gemäß CTCAE (version 4.03) **Analyse der exploratorischen Endpunkte:** • Für die Bewertung von Patient reported Outcomes (PROs) wurden keine formalen schlussfolgernden statistischen Analysen geplant (z.B. EORTC QLQ-C30; SF-36). Summenwerte wurden generiert durch das Summieren der Item-Antworten auf die Fragen für jede Domain in Übereinstimmung mit der jeweiligen manuellen Antwort der Entwickler. Deskriptive Statistik (z.B. Mittelwert, Median und Häufigkeiten) sowie Veränderungen zur Baseline im Summenscore für jeden Post- Baseline-Zeitpunkt/Zeitfenster waren für jeden Behandlungsarm vorgesehen. Wasserfalldiagramme wurden für jeden Behandlungsarm erstellt um die beste Score-Veränderung darzustellen. Die Zeit zur Verschlechterung der PRO Ergebnisse wurde im Summenwert des EORTC QLQ-C30 und H&N35 anhand der Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Diese ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Erreichens eines Schwellenwertes von einer Verschlechterung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Baseline-Wert ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert im Laufe der Studie zu erreichen. Das FAS wurde für alle PRO-Analysen verwendet. **Unterstützungs- und Sensitivitätsanalysen** Neben der pEAS wurden mehrere unterstützende Analysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Gesamt-Robustheit der Ergebnisse zu bewerten. Das FAS und PPS wurden für die unterstützenden Analysen des primären Endpunktes verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen**: Folgende Variablen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt: • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Indikation (laBCC und mBCC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Histologische Subtypen für Patienten mit laBCC (nicht-aggressive, aggressive Krankheit) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status (0 und ≥ 1) • Geschlecht • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Geografische Region (Australien, Europa und Nordamerika) Verwendung von Magen-pH-Präparaten (ja/nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-104
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Sonidegib 200 mg: N=79 Sonidegib 800 mg: N=151 b) Sonidegib 200 mg: N=79 Sonidegib 800 mg: N=150 c) pEAS: Sonidegib 200 mg: N=55 Sonidegib 800 mg: N=116 FAS: Sonidegib 200 mg: N=79 Sonidegib 800 mg: N=151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**42-Monats-Datenschnitt** **FAS:** **Sonidegib 200 mg:** Randomisiert: n=79 Studienmedikation erhalten: n=79 (100 %) Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: n=6 (7,6 %) Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: n=73 (92,4 %) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: n=23 (29,1 %) • Tod: n=1 (1,3 %) • Lost to Follow-up: n=2 (2,5 %) • Non-Compliance mit Studienbehandlung: n=0 (0 %) • Entscheidung des Arztes: n=10 (12,7 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Fortschreitende Erkrankung: n=29 (36,7 %) • Protokollverletzung: n=0 (0 %) • Patientenwunsch: n=8 (10,1 %) **Sonidegib 800 mg:** Randomisiert: n=151 Studienmedikation erhalten: n=150 (99,3 %) Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: n=5 (3,3 %) Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: n=145 (96,0 %) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: n=57 (37,7 %) • Tod: n=5 (3,3 %) • Lost to Follow-up: n=4 (2,6 %) • Non-Compliance mit Studienbehandlung: n=5 (3,3 %) • Entscheidung des Arztes: n=14 (9,3 %) • Fortschreitende Erkrankung: n=24 (15,9 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,7 %) • Patientenwunsch: n=35 (23,2 %) **<u>pEAS:</u>** **Sonidegib 200 mg:** Randomisiert: n=55 Studienmedikation erhalten: n=55 (100 %) Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: n=5 (9,1 %) Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: n=50 (90,9 %) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: n=16 (29,1 %) • Tod: n=1 (1,8 &) • Lost to Follow-up: n=0 (0 %) • Non-Compliance mit Studienbehandlung: n=0 (0 %) • Entscheidung des Arztes: n=6 (10,9 %) • Fortschreitende Erkrankung: n=22 (40,0 %) • Protokollverletzung: n=0 (0 %) • Patientenwunsch: n=5 (9,1 %) **Sonidegib 800 mg:** Randomisiert: n=116 Studienmedikation erhalten: n=115 (99,1 %) Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie erhalten: n=2 (1,7 %) Studienmedikation im Laufe der Studie abgebrochen: n=113 (97,4 %) Gründe: • Unerwünschte Ereignisse: n=47 (40,5 %) • Tod: n=5 (4,3 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lost to Follow-up: n=2 (1,7 %) • Non-Compliance mit Studienbehandlung: n=5 (4,3 %) • Entscheidung des Arztes: n=12 (10,3 %) • Fortschreitende Erkrankung: n=18 (15,5 %) • Protokollverletzung: n=1 (0,9 %) Patientenwunsch: n=23 (19,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 20. Juli 2011 Primärer Datenschnitt: 28.Juni 2013 (Alle Patienten erreichten den 24-Wochen Termin oder haben die Studie abgebrochen) Datum des Studienabschlusses: Nicht zutreffend (Studie fortlaufend) Der Abstand zwischen dem Screening und der Randomisierung betrug 21 Tage. Die Behandlungszeit der Patienten betrug bis zu 24 Wochen. Im Anschluss erfolgte eine 30-tägige Sicherheits-Nachbeobachtungsphase. Nach Abschluss der Behandlung wurden die Patienten alle 3 Monate in einer Langzeit-Überlebensstudie untersucht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

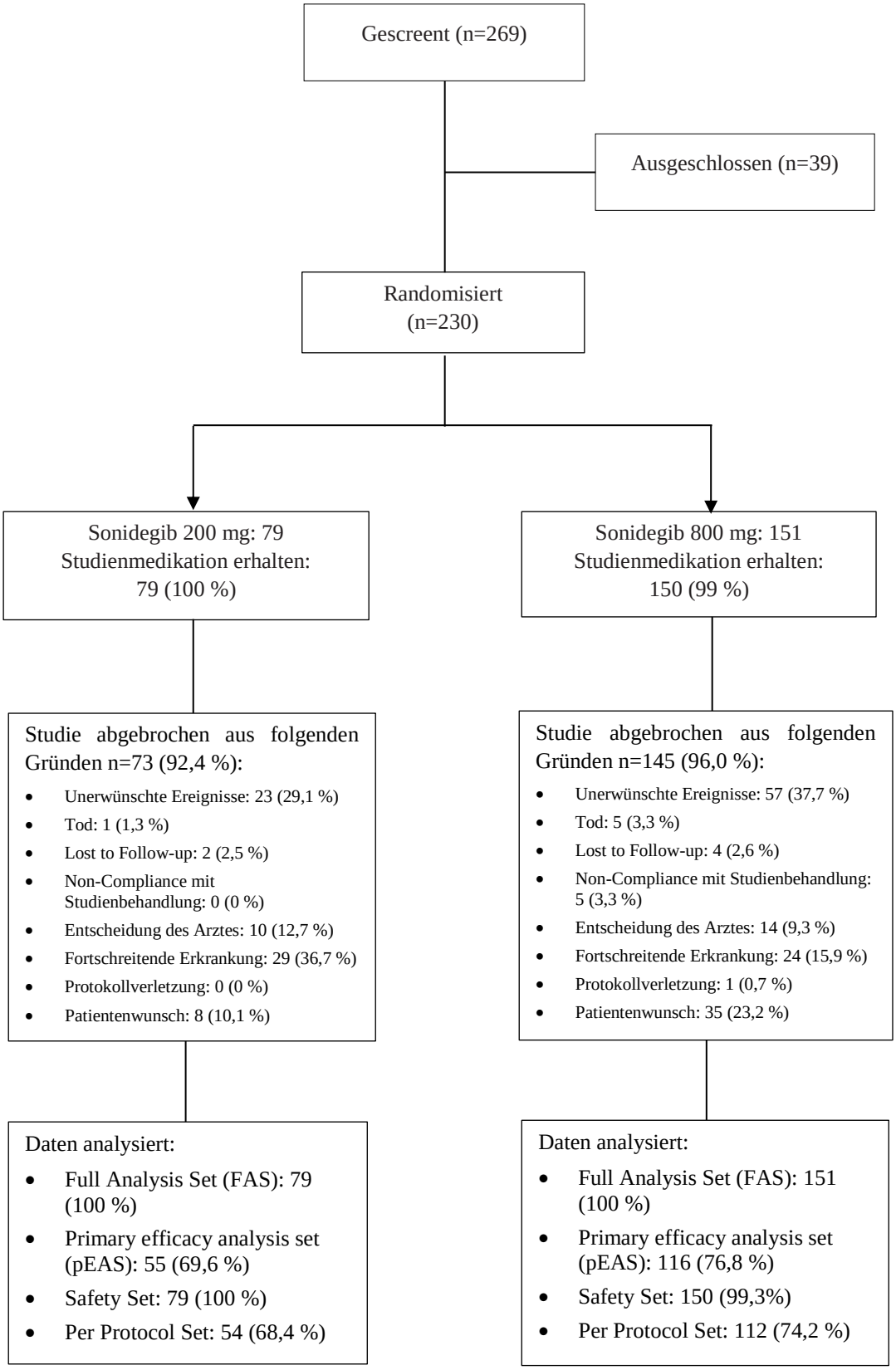


Abbildung 4-104: Flow Chart BOLT-Studie (FAS) 42-Monats-Datenschnitt

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 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLDE225A2201 (BOLT)

Studie: CLDE225A2201 (BOLT)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht Studie CLDE225A2201 (BOLT) vom 13.03.2017 (final).	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:

Die Studie CLDE225A2201 ist eine randomisierte Studie.
A

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme wurde automatisiert mittels validiertem Interactive Response Technology- (IRT-) System durchgeführt und war stratifiziert. Sowohl Patienten als auch beteiligte Mitarbeiter der Studie waren gegenüber der Zuteilung der Studienmedikation verblindet.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da die Darstellung der Ergebnisse nicht unterlassen worden ist, nicht mehr oder weniger detailliert, und nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgte.
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Alle Änderungen des Studienprotokolls, welche die Patientengruppe einschließlich Fallzahl beeinflusst haben, wurden dokumentiert und durch unabhängige Statistiker bzw. ein Datenüberwachungskommittee überprüft.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLDE225A2201 ist eine randomisierte, doppelblinde, adaptive, multizentrische, parallele, nicht-vergleichende Phase-II-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 (Sonidegib 200 mg vs. Sonidegib 800 mg, zur oralen Einnahme einmal täglich).

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST bewertet wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf dem pEAS und FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DoR als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response, TTR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Morbidität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und FAS. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Morbidität) als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: EORTC QLQ-HN35

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und über 85 % im FAS, mit Ausnahme des Endpunkts „Verminderte Sexualität“. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-HN35 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 88 % im pEAS und FAS. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Hauptanalyse des Endpunkts basiert auf dem pEAS, die Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Die Strategie zur Berücksichtigung von randomisierten laBCC-Patienten, die nicht gemäß mRECIST bzw. RECIST 1.1 diagnostiziert wurden, ist sinnvoll angelegt worden. Der Anteil gültiger Bögen lag aufgrund sehr hoher Rücklaufquoten bei über 90 % im pEAS und 84 % FAS. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Patienten noch das klinische Personal, das administrative Studienpersonal oder die an der Studie beteiligten Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Studienmedikation (200 mg oder 800 mg Sonidegib).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem Safety Analysis Set. Dieses bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-4 wird das Verzerrungspotenzial für sicherheitsrelevante Endpunkte als niedrig eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts ist durch die Verblindung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Prüfärzte zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.
A

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: