Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 C

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 25
4.2 Methodik 38
4.2.1 Fragestellung 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 40
4.2.3 Informationsbeschaffung 44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 51
4.2.5.3 Meta-Analysen 71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 88
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 88
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 92
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 94

4.3.2 Weitere Unterlagen 95
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 95
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 95
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 95
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 96
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 96
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 98
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 98
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 99
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 99
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 99
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 100
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 100
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 101
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 102
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 102
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 102
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 102
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 104
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 107
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 108
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 110
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 110
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 119
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 121
4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen 121
4.3.2.3.3.2 Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 124
4.3.2.3.3.3 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen 128
4.3.2.3.3.4 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen 131
4.3.2.3.3.5 Endpunkt Tiefe des Tumoransprechens (DTR) – weitere Untersuchungen 134
4.3.2.3.3.6 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 143
4.3.2.3.3.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 196
4.3.2.3.3.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen 233
4.3.2.3.3.9 Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen 252
4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 260

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 311
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 311
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 311
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 316
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 323
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 324
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 324
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 324
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 325
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 325
4.6 Referenzliste 326
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 333
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 346
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 350
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 352
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 471
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 485

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der vorliegenden Datenschnitte und Patientenzahlen der Studie R2810-ONC-1620 25
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC 27
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 28
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC 29
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 31
Tabelle 4-6: Ergebnisse für UE – aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620 Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) ..35
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC 40
Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC 42
Tabelle 4-10: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS) 52
Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS) 53
Tabelle 4-12: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG 55
Tabelle 4-13: Objektives Tumoransprechen des mBCC nach RECIST 1.1-Kriterien 59
Tabelle 4-14: Objektives Tumoransprechen des mBCC auf Basis der Teilendpunkte nach den RECIST 1.1-Kriterien 60
Tabelle 4-15: Objektives Tumoransprechen des laBCC nach WHO-Kriterien 61
Tabelle 4-16: Objektives klinisches Gesamtansprechen des laBCC auf Basis der Teilendpunkte im Rahmen medizinischer Digitalfotografie 61
Tabelle 4-17: Komposit-Ansprechen beim laBCC 62
Tabelle 4-18: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1620 74
Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....84
Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....86
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....88
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 91
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen....93
Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für....94
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche....96
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 96
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 97
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche....97
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 100
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....100
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 100
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....101
Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....104
Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....107
Tabelle 4-46: Relevante Studien auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....108
Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT....109
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....111
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....112
Tabelle 4-50: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1620 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020....112
Tabelle 4-51: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1620 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020....113
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....120
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....121
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen....122
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....122
Tabelle 4-56: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....123
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen....125
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....126
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....126
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Tumoransprechen der Patienten mit BCC aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....127
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts DOR – weitere Untersuchungen....129
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....129
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....130

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen.....132
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-66: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....133
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts DTR – weitere Untersuchungen 134
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tiefe des Tumoransprechens (DTR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....136
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Änderung gegenüber Baseline der Tiefe des Tumoransprechens (DTR) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....140
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 143
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-72: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).145
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).146
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).164
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....183
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 197
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....198
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....198
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....211
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....224

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen....234
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....234
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten der Skindex-16-Erhebung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....235
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....236
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....240
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Veränderung des Skindex-16 gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....246
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen....252
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....253
Tabelle 4-89: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....253
Tabelle 4-90: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....254
Tabelle 4-91: Ergebnisse für schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....256
Tabelle 4-92: Ergebnisse für SUE bei mindestens 5 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....256
Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....257
Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....258
Tabelle 4-95: Anzahl der Patienten mit UE nach mximalem Schweregrad - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....259
Tabelle 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1620)....260
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....261

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 263

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 264

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 266

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel....302

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel....304

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel....307

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....309

Tabelle 4-114: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1620 311

Tabelle 4-115: Übersicht der vorliegenden Datenschnitte und Patientenzahlen der Studie R2810-ONC-1620 312

Tabelle 4-116: Ergebnisse zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)....317

Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)....322

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens....324

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1620....472

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1620....486

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab 34

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT, BSC 106

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 124

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 131

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 134

Abbildung 4-8: Waterfall Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (laBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 137

Abbildung 4-9: Waterfall Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 138

Abbildung 4-10: Spider Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (laBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 139

Abbildung 4-11: Spider Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*) ..139

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 147

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren

Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 148

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 149

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 150

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 151

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 152

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 153

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 154

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 155

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 156

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 157

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 158

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren

Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 159

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 160

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 161

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 162

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 163

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 164

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 166

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 167

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 168

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 169

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 170

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren

Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 171

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 172

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 173

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 174

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 175

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 176

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 177

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 178

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 179

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 180

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 181

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren

Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 182

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 183

Abbildung 4-48: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 188

Abbildung 4-49: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020..... 189

Abbildung 4-50: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 190

Abbildung 4-51: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020..... 191

Abbildung 4-52: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 .192

Abbildung 4-53: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 .193

Abbildung 4-54: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020..... 194

Abbildung 4-55: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020..... 195

Abbildung 4-56: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 196

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 200

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 201

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 202

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 203

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 204

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 205

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 206

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 207

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 208

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 209

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 210

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 211

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 213

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 214

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 215

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 216

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 217

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 218

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 219

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 220

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 221

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 222

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 223

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 224

Abbildung 4-81: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 .228

Abbildung 4-82: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 .229

Abbildung 4-83: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 230

Abbildung 4-84: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 .231

Abbildung 4-85: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 202.....232

Abbildung 4-86: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Globaler Gesundheitsstatus / Gesundheitsqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 233

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 237

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 237

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 238

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 238

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 239

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 239

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen

(Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 241

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 242

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 243

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 244

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 245

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 246

Abbildung 4-99: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Emotionen“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 249

Abbildung 4-100: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Funktionen“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 250

Abbildung 4-101: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Symptome“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020 251

Abbildung 4-102: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab 320

Abbildung 4-103: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1620 (Datenschnitt 17. Februar 2020) 484

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluoroucacil
AMIce	Arzneimittelinformationssystem (neu seit 31.08.2020)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BOR	Bestes Gesamtansprechen (best overall response)
BSC	Best-Supportive-Care
C	Zyklus (cycle)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTR	Clinical Trials Register
D	Tag (day)
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
dDCR	Andauernde DCR (durable DCR)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
DTR	Tiefe des Tumoransprechens (depth of tumor response)
ECOG-PS	Eastern Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica dataBase
EOS	End of study
EOT	End of treatment
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
ICRC	Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (Independent Composite Review Committee)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IgG4	Immunglobulin-G4-Antikörper
IPRC	Unabhängiges Fotografisches Review-Komitee (Independent Photographic Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iRAE	Immunreaktion (immune-related adverse events)
IRF	Independent Review Facility
IRRC	Unabhängiges Radiologisches Review-Komitee (Independent Radiologic Review Committee)
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)
LOCF	Last observation carrid forward
Max	Maximum
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death 1 protein
PD-L1/2	Programmed cell death ligand 1/2
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI 3-K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
p.o.	Oral (per os)
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
q3w	Alle drei Wochen
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SAF	Safety Analysis Set
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
StD	Standardabweichung (standard deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende/s UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation 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

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma,* mBCC) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best-Supportive-Care (BSC) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten? Zur Beantwortung der Fragestellung wird die pivotale klinische Phase II-Studie R2810-ONC-1620 herangezogen.

Datenquellen

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im Anwendungsgebiet (AWG) liegt eine klinische Studie vor. Bei der Phase II-Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie (Regeneron 2020b). Zum aktuellen Zeitpunkt wurde die endgültige Anzahl von138 Patienten in die Studie aufgenommen, 54 (39,1 %) mit mBCC (Gruppe 1) und 84 (60,9 %) mit laBCC (Gruppe 2).

Tabelle 4-1: Übersicht der vorliegenden Datenschnitte und Patientenzahlen der Studie R2810-ONC-1620

	Datenschnitt 17.02.2020		Datenschnitt 30.06.2020	
	FAS	SAF	FAS	SAF
Patienten, insgesamt, n	112	132	138	138
Patienten Gruppe 1 mBCC, n (%)	28 (25,0)	48 (36,4)	54 (39,1)	54 (39,1)
Patienten Gruppe 2 laBCC, n (%)	84 (75,0)	84 (63,6)	84 (60,9)	84 (60,9)
Grund des Datenschnitts	Konfirmatorischer Datenschnitt, 57 Wochen nach Behandlungsbeginn		Zusätzlich bei der EMA eingereichter Datenschnitt	

Ein Datenschnitt für die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten mit laBCC war 57 Wochen nach Behandlungsbeginn des zuletzt aufgenommenen Patienten geplant. Dieser Datenschnitt erfolgte am 17. Februar 2020. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 132 Patienten in der Studie, 48 in Gruppe 1 und 84 in Gruppe 2. Für diejenigen Patienten mit mBCC, die zum Zeitpunkt des Rekrutierungsendes der Patienten mit laBCC (07. Januar 2019) bereits in der Studie waren und somit zum Datenschnitt 17. Februar 2020 eine wenigstens 57-wöchige Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase absolviert hatten (N=28), fand eine

Zwischenanalyse der Wirksamkeit statt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich insgesamt noch 32 Patienten in der Behandlungsphase, davon 19 (22,6 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (27,1 %) von 48 Patienten Gruppe 1 mit mBCC.

Zum 30. Juni 2020 erfolgte ein weiterer Datenschnitt für eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse der Patienten mit laBCC, basierend auf dem unabhängigen zentralen Review, und mBCC, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Des Weiteren wurde eine Sicherheitsanalyse sowohl für die Patienten mit laBCC als auch mit mBCC durchgeführt. Diese Sicherheitsanalyse fand für alle aufgenommenen Patienten mit mBCC (N=54) und laBCC (N=84) statt. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt noch 21 Patienten in der Behandlungsphase, davon acht (9,5 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (24,1 %) von 54 Patienten in Gruppe 1 mit mBCC. Weitere 32 Patienten (28 mit laBCC und vier mit mBCC) befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (EMA 2021).

Zur Herleitung des Zusatznutzens werden im Rahmen dieses Nutzendossiers die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation (Patienten mit mBCC und laBCC) zum Datenschnitt 17. Februar 2020 dargestellt. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Juni 2020 werden nicht zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Sie befinden sich in Anhang 4-G. Zusätzlich werden in Modul 4.3 die Ergebnisse des Tumoransprechens für alle Patienten zum Datenschnitt 30. Juni 2020 dargestellt, die auch in der Fachinformation aufgeführt werden. Das Tumoransprechen der Patienten mit laBCC wurde vom unabhängigen zentralen Review beurteilt, während die Auswertung bei den Patienten mit mBCC prüferbasiert erfolgte

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten im FAS 68 Jahre, 60,7 % waren 65 Jahre oder älter. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren männlich (70,5 %). Die Hautfarbe aller Patienten, für die dieses Merkmal berichtet wurde (70,5 %), war weiß. Über die Hälfte der Patienten (59,8 %) zeigte keine Einschränkungen des ECOG-PS, bei den übrigen 40,2 % lag der ECOG-PS bei 1. Der Primärtumor war bei der Mehrheit der Patienten (76,8 %) im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Gemäß Einschlusskriterien hatten alle Patienten mindestens eine Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI)-Therapie abgeschlossen. Über die Hälfte der Patienten (62,5 %) erhielten eine, knapp ein Drittel (27,7 %) zwei und einige (9,8 %) sogar drei oder mehr HHI-Therapielinien. Die meisten Patienten (95,5 %) bekamen Vismodegib. Als Abbruchgründe der HHI-Therapie, bei denen Mehrfachnennungen möglich waren, wurden Krankheitsprogression bei 72,3 %, Unverträglichkeit bei 37,5 % und kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung nach neun Monaten Therapie bei 10,7 % der Patienten angegeben. Die meisten Patienten (87,5 %) hatten außer den HHI keine weitere systemische antineoplastische Vortherapie erhalten. Lediglich 12 Patienten (10,7 %) waren mit einer und jeweils ein Patient (0,9 %) mit drei bzw. vier zusätzlichen systemischen antineoplastischen Therapien vorbehandelt. Tumorbedingte Operationen vor Studienbeginn wurden für 93 Patienten (83,0 %) berichtet. Die mediane Anzahl der Operationen lag bei 3,0. Darüber hinaus war etwa die Hälfte der Patienten mit einer Strahlentherapie vorbehandelt.

Da die Zulassungsstudie von Cemiplimab ohne Vergleichsarm konzipiert wurde, entspricht die Studie gemäß der AM-NutzenV der Evidenzstufe IV (BMJV 2019). Die zusammenfassende

Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene entfällt daher. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen waren prospektiv im SAP der Studie R2810-ONC-1620 bzw. im post-hoc-SAP zur Datenauswertung definiert. Alle Kriterien, die zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien erfüllt sein müssen, ein konsekutiver Patienteneinschluss, a priori definierte Studienziele, a priori definierte adäquate statistische Analysen zur Beurteilung der Endpunkte, eine Bewertung der Endpunkte von einem unabhängigen Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*, ICRC) und ein durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten, treffen auf die Studie R2810-ONC-1620 zu. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor. Somit liegt eine Studie der Evidenzstufe IV ohne Kontrollarm von hoher Qualität und hoher Ergebnissicherheit vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus. Für einen direkten Vergleich wurden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC gesucht (für weitere Details siehe Tabelle 4-2). Da zur Nutzenbewertung weder RCT noch nicht randomisierte vergleichende Studien für Cemiplimab im vorliegenden AWG zur Verfügung stehen, werden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Abschnitt 4.3.2.3 zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt und im Detail beschrieben (Tabelle 4-3; Tabelle 4-4).

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Kurative Operation, kurative Strahlentherapie, Lokaltherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
		• Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen		
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma)*; q3w: alle drei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	--
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma)*; q3w: alle drei Wochen				

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	BSC	A2	Kurative Operation, kurative Strahlentherapie, Lokaltherapie
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	--
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma);* q3w: alle drei Wochen				

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

Cemiplimab erhielt für das vorliegende AWG am 21. Juni 2021 von der Europäischen Kommission auf Grundlage der Ergebnisse der klinischen Studie R2810-ONC-1620 die Genehmigung für das Inverkehrbringen (EK 2021). Die in diesem Zulassungsverfahren verwendeten Daten der vorgenannten Studie werden auch zur Darstellung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Da es sich bei der Studie R2810-ONC-1620 um eine nicht randomisierte, nicht-vergleichende Studie handelt, entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in drei Schritten:

1) Zunächst werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt.

2) Nachfolgend werden diese Daten im Kontext der ZVT BSC, für die keine geeignete Evidenzbasis im AWG identifiziert werden konnte, diskutiert.

3) Abschließend werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 im Kontext der Ergebnisse der Studie ERIVANCE für Vismodegib aus dem Verfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 diskutiert.

Der letzte Schritt ist dabei kein historischer oder nicht adjustierter indirekter Vergleich, da Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG darstellt, noch sind die Daten zu Vismodegib im selben AWG erhoben worden. In die ERIVANCE Studie zu Vismodegib wurden ausschließlich Patienten, die noch nicht mit einem HHI behandelt worden waren,

eingeschlossen. Dennoch kann der Vergleich mit den Ergebnissen von Vismodegib dabei helfen, die Ergebnisse für Cemiplimab besser einzuordnen. Dabei muss außerdem beachtet werden, dass die Patienten, die für Cemiplimab in Frage kommen, anders als Patienten, die in die ERIVANCE Studie eingeschlossen wurden, bereits eine wirksame systemische Therapie mit einem HHI erhalten haben und somit ein in der Krankheit weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv darstellen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab werden in Tabelle 4-5 genauer beschrieben.

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)
ORR (CR+PR)[a]	
n (%) [95 %-KI][b]	30 (26,8) [18,9; 36,0]
Mittlere DOR (CR+PR) in Monaten (StD)	12,3 (6,05)
CR	
n (%) [95 %-KI][b]	5 (4,5) [1,47; 10,11]
Mittlere Dauer des CR-Ansprechens in Monaten (StD)	14,5 (4,30)
PR	
n (%) [95 %-KI][b]	25 (22,3) [15,00; 31,16]
Mittlere Dauer des PR-Ansprechens in Monaten (StD)	11,9 (6,32)
Geschätzter Anteil Patienten mit CR oder PR, deren Ansprechen nach 12 Monaten noch andauert, % [95 %-KI][c]	80,2 [58,6; 91,3]
DCR (CR+PR+SD[d]+Non-CR/Non-PD[e])	
n (%) [95 %-KI][b]	86 (76,8) [67,9; 84,2]
Mittlere Dauer des Ansprechens in Monaten (StD)	11,2 (6,95)
PFS	
n (%)	55 (49,1)
Medianes PFS in Monaten [95 %-KI][c]	13,1 [8,3; 21,3]
Geschätzter Anteil ohne Ereignis nach 12 Monaten, % [95 %-KI][c]	54,7 [44,4; 64,0]
OS	
n (%)	17 (15,2)
Medianes OS in Monaten [95%-KI][c]	25,7 [25,7; NC]
Geschätzter Anteil Überlebender nach 12 Monaten, % [95 %-KI][c]	92,3 [85,3; 96,1]

a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
b: Exaktes Clopper-Pearson-KI.
c: Kaplan-Meier-Schätzer.
d: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.
e: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung.

Endpunkt	**Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)**
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); StD: Standardabweichung (standard deviation) Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2020b, 2021b)	

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten im FAS bei 45,8 Wochen. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden abschließend von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) komplettes Ansprechen, (*complete response*, CR), oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) und Gesamtüberleben (*overall survival,* OS). Dreißig Patienten (26,8%) von insgesamt 112 Patienten mit mBCC und laBCC verzeichneten ein objektives Ansprechen in Form einer CR oder PR. Von diesen 30 Patienten erreichten 5 Patienten ein vollständiges Ansprechen, so dass die CR-Rate bei 4,5 % liegt. Die mediane DOR wurde von den 30 Patienten mit CR oder PR nicht erreicht. Aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patienten (22/30) konnte die mediane DOR noch nicht mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden. Der Anteil an Patienten mit einer DOR von mindestens 20 Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 56,1 % geschätzt. Der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median des PFS betrug 13,1 Monate mit einem Anteil an zensierten Patienten von 50,9 %. Die DCR lag bei 76,8 %. Für das OS wurde der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median bei 25,7 Monaten erreicht. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 84,8 % (Regeneron 2020b).

Für die ZVT BSC liegen keine gesicherten Daten für die Wirksamkeitsendpunkte vor. Da es unter BSC jedoch in der Regel zu keiner Spontanremission kommt, muss jedes Ansprechen als patientenrelevante Verbesserung betrachtet werden, insbesondere, da die sichtbare Lokalisation der Tumore jedes Ansprechen für den Patienten direkt erfahrbar machen. Dies wurde mehrfach von führenden Experten in der Behandlung des laBCC und mBCC in den Verfahren zu Vismodegib bestätigt, unter anderem durch die bereits zitierte Aussage von Herrn Professor Dr. Hausschild aus der zweiten mündlichen Anhörung zu Vismodegib 2016 (G-BA 2016a). Über eine Literaturrecherche das Nichtvorhandensein einer Spontanremission nachzuweisen ist zwar nicht möglich, allerdings konnte auch kein Hinweis auf Spontanremissionen in der

Literaturrecherche identifiziert werden. Herr Professor Wörmann hat bereits in der ersten mündlichen Anhörung zu Vismodegib veranschaulicht, dass Einzelfälle von Spontanremissionen, sollten diese doch existieren, aus HTA-Sicht nicht relevant sind und der Versuch, diese in irgendeiner Form zu quantifizieren, von der bewertungsrelevanten Tatsache ablenkt, dass eine nachgewiesene Wirksamkeit der Substanz einem patientenrelevanten Vorteil entspricht, wenn als ZVT BSC festgelegt wurde (G-BA 2014a). Diese Einschätzung ist auch auf das weiter fortgeschrittene Krankheitsbild des laBCC und mBCC nach einer vorangegangenen Behandlung mit einem HHI übertragbar. Die Besonderheit in der Beurteilung des ORR bei Patienten mit laBCC und mBCC, die letztendlich auch zur Akzeptanz der Patientenrelevanz dieses Endpunkts bei diesen Patienten durch den G-BA geführt hat, liegt auch im Fall von Cemiplimab vor und beruht auf der äußerlichen Sichtbarkeit der tumorbedingten Läsionen.

Das Ausmaß der patientenindividuellen Verbesserung wird durch die Fotodokumentation belegt, die in Modul 5 beigefügt wurde (Regeneron 2020a). Beispielhaft sei am Therapieverlauf von 2 Patienten unter Abbildung 4-1 das mögliche Ausmaß und der patientenindividuelle Nutzen der Therapie im Falle eines Ansprechens noch einmal hervorgehoben.

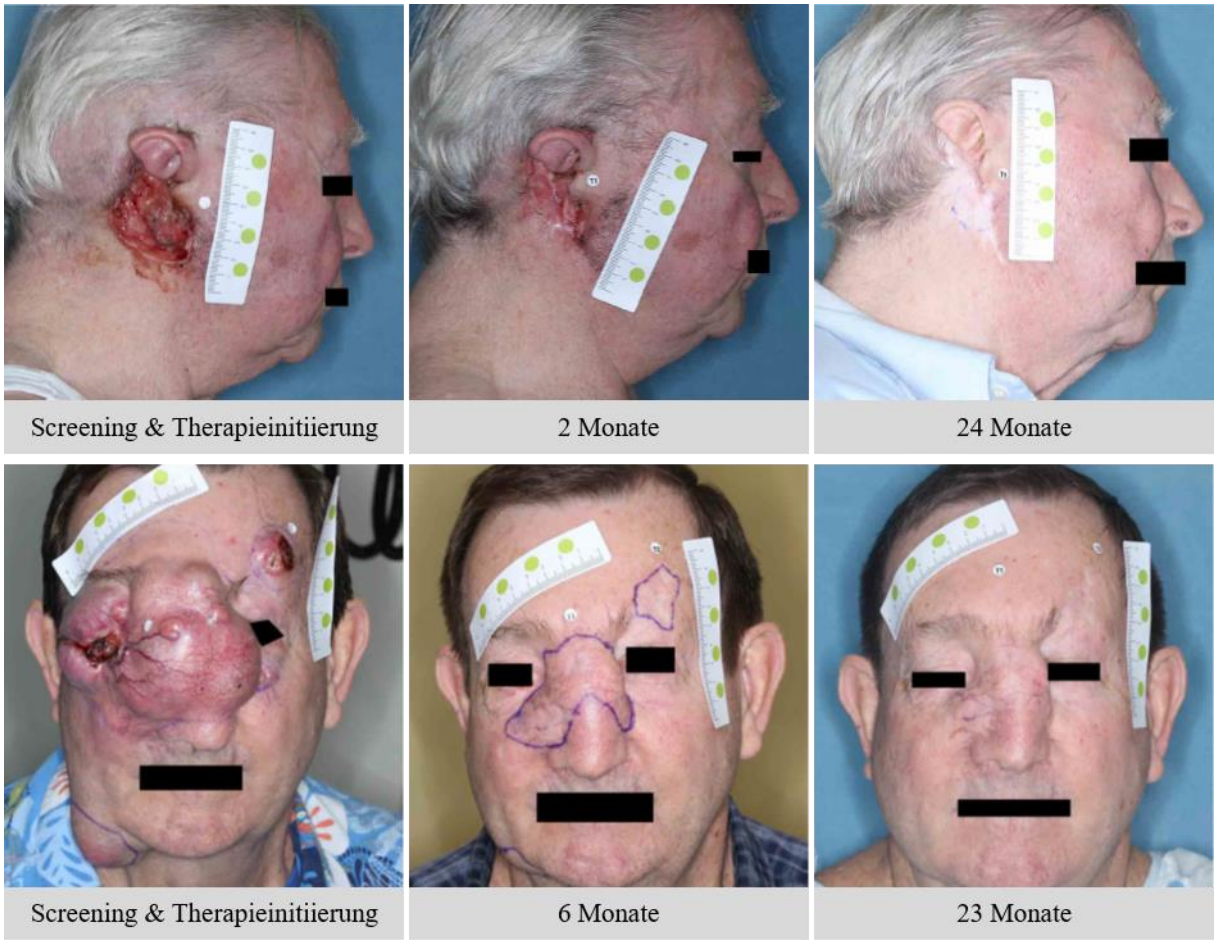


Abbildung 4-1: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab

Zu Screening und Initiierung der Cemiplimab-Therapie (links), nach zwei bzw. sechs Monaten (Mitte) und nach 23 bzw. 24 Monaten (rechts) Therapie mit Cemiplimab.

HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma)*

Die Fotodokumentation vermittelt dabei einen Eindruck des Zustandes vor und nach Behandlung mit Cemiplimab und damit die für den Patienten direkt erfahrbare, patientenindividuelle Verbesserung im Falle eines Ansprechens. Dies wird weiterhin durch die Auswertung der Fragebögen zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gestützt. So gaben 39 Patienten (34,8%) zumindest eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den EORTC-QLQ-C30, an. Bei 26 Patienten (23,2%) lag eine bis zum Beobachtungsende andauernde Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den EORTC-QLQ-C30, vor. Ebenso positiv fielen die Veränderungen für das Morbiditätssymptom Schmerz aus. Dreiundvierzig Patienten (38,4 %) berichteten eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte, die bei 35 Patienten (31,3 %) bis zum Beobachtungsende andauerte.

Eine Betrachtung der Endpunkte PFS und OS ist ohne Daten zum medianen Gesamtüberleben und zum medianen progressionsfreien Überleben nach einer HHI Therapie unter BSC nicht aussagekräftig, so dass eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für diese beiden Endpunkte entfallen muss.

Für den direkt patientenrelevanten Endpunkt ORR sind die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 mit den Ergebnissen der Studie ERIVANCE vergleichbar. In der finalen konfirmatorischen Analyse durch ein IRF (Independent Review Facility) der ERIVANCE Studie erreichten 38,5 % der Patienten entweder ein teilweises oder ein vollständiges Ansprechen [95 %-KI: 28,8; 48,8]. Die Ergebnisse für Cemiplimab liegen mit 26,8 % [95 %-KI: 18,9; 36,0] zwar unter den Ansprechraten bei Vismodegib, allerdings befinden sich die Patienten unter Cemiplimab in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Das mediane PFS in der ERIVANCE Studie betrug zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse 9,5 Monate [95 %-KI: 7,49; 11,53], das mediane OS wurde im Verlauf der Studie nicht erreicht. Das mediane PFS in der R2810-ONC-1620 Studie liegt bei 13,1 Monaten [95 %-KI: 8,3; 21,3], während das mediane OS bei 25,7 Monaten [95 %-KI: 25,7; NC] liegt. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zur Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA geführt haben.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab hinsichtlich der Hauptkategorien für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen werden in Tabelle 4-6 genauer beschrieben.

Tabelle 4-6: Ergebnisse für UE – aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620 Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie R2810-ONC-1620	**Patienten mit laBCC und mBCC (N=132)**
UE gesamt, n (%), [95 %-KI][a]	125 (94,7) [89,4; 97,8]
Schwere UE[b], n (%), [95 %-KI][a]	59 (44,7) [36,0; 53,6]
SUE, n (%), [95 %-KI][a]	42 (31,8) [24,0; 40,5]
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]

a: Exaktes Clopper-Pearson-KI
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021b)

Bei fast allen Patienten (N=125, 94,7 %) trat mindestens ein UE auf. SUE berichteten mit 31,8 % fast ein Drittel der Patienten (N=42). Die Anzahl der Patienten mit schweren UE betrug 59 (44,7 %). Bei 17 Patienten (12,9%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Die Auswertung zu SOC und PT zeigt in dem hier vorliegenden, bewertungsrelevanten AWG für Cemiplimab ein vergleichbares Bild zu den anderen, bereits zugelassenen AWG. Es sind keine neuen Sicherheits- oder Verträglichkeitssignale hinzugekommen.

Ohne belastbare Studien zu BSC im AWG kann keine Aussage zur Sicherheit und Verträglichkeit von BSC getroffen werden. Somit muss eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für die Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen entfallen.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Vismodegib, die anhand der Studie ERIVANCE dargestellt wurden, sind grundsätzlich mit den Ergebnissen für Cemiplimab aus der Studie R2810-ONC-1620 vergleichbar. Dabei muss beachtet werden, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden. Bei der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE Studie traten bei 26 Patienten (25 %) SUE auf, schwere UE traten bei 44 Patienten (42,3 %) auf, und bei 13 Patienten (12,5 %) führten UE zum Therapieabbruch. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zur Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA führten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es wurden keine Studien gegenüber der ZVT BSC identifiziert. Die beste verfügbare Evidenz für Cemiplimab im AWG zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, stellt somit die offene Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 dar. Bewertungsrelevante Evidenz für die ZVT BSC ist nicht verfügbar. Da es keine Hinweise in der Literatur auf Spontanremissionen unter BSC im AWG gibt, muss für die Beurteilung der Wirksamkeit von Cemiplimab anhand des primären Endpunkts ORR davon ausgegangen werden, dass jedes Ansprechen in diesem besonderen Fall als patientenrelevanter Vorteil angesehen werden kann. ORR wurde vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevant im AWG angesehen. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens werden gestützt durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Studie ERIVANCE für Vismodegib. Dabei ist zu beachten, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation befinden. Ferner stellt Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG dar noch wurde Vismodegib im gleichen AWG untersucht.

Zusammengefasst ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI gezeigt haben, ein patientenrelevanter Vorteil für Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der ZVT BSC.

Auf Basis des anhand vom primären Endpunkts ORR dargelegten Ansprechens auf die Behandlung mit Cemiplimab, welches in früheren Verfahren als grundsätzlich patientenrelevant im AWG betrachtet wurde, sowie unter Berücksichtigung des Mangels an therapeutischen Alternativen und der unzureichenden Evidenzlage für die ZVT BSC, wird ein Anhaltpunkt für einen geringen Zusatznutzen beansprucht. Die patientenindividuellen Auswirkungen im Fall eines Therapieansprechens werden auch durch die vorliegende Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma,* mBCC) im Vergleich zur ZVT BSC hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten? Zur Beantwortung der Fragestellung wird die pivotale klinische Phase II-Studie R2810-ONC-1620 herangezogen.

Patientenpopulation

Cemiplimab ist im vorliegenden AWG gemäß Fachinformation angezeigt „für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben“ (Sanofi 2021). In Deutschland sind in der Indikation fortgeschrittenes BCC die HHI Vismodegib und Sonidegib für Patienten zugelassen, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Das AWG von Vismodegib umfasst Patienten mit

symptomatischem mBCC und Patienten mit laBCC, während das AWG von Sonidegib auf Patienten mit laBCC beschränkt ist (Roche 2020; Sun Pharmaceuticals 2018). Aufgrund der Vortherapie mit einem HHI schließt das vorliegende AWG von Cemiplimab ebenfalls die beiden nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen kurative Operation oder Strahlentherapie aus. Die Patientenpopulation umfasst somit Patienten mit laBCC oder mBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI oder mit Unverträglichkeit gegen einen HHI.

Intervention

Cemiplimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren des PD-1-Signalweges. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und auf diese Weise dessen Interaktion mit den Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) blockiert. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie mittels intravenöser Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg alle drei Wochen (q3w) (Sanofi 2021). Der Wirkmechanismus von Cemiplimab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Als ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab bestimmte der G-BA (G-BA 2020a)

- Best-Supportive-Care (BSC).

Unter BSC wird gemäß Niederschrift des G-BA zur Beratung „[…] die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (G-BA 2020a). Der G-BA begründete seine Entscheidung für die Wahl von BSC damit, dass für Patienten mit laBCC und mBCC nach einer Behandlung mit einem HHI gemäß der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse Therapie ausgesprochen werden könne (G-BA 2020a).

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJV 2019).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG erfolgt anhand der bestverfügbaren Evidenz.

Die Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) bei der EMA zur Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG

(EMA 2021) basiert auf den Ergebnissen der pivotalen klinischen Phase II-Studie R2810-ONC-1620.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus. Für einen direkten Vergleich wurden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC gesucht (für weitere Details siehe Tabelle 4-7). Da zur Nutzenbewertung weder RCT noch nicht randomisierte vergleichende Studien für Cemiplimab im vorliegenden AWG zur Verfügung stehen, werden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Abschnitt 4.3.2.3 zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt und im Detail beschrieben (Tabelle 4-8; Tabelle 4-9).

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die ZVT BSC

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Kurative Operation, kurative Strahlentherapie, Lokaltherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma)*; q3w: alle drei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	--

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma)*; q3w: alle drei Wochen				

Tabelle 4-9: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	BSC	A2	Kurative Operation, kurative Strahlentherapie, Lokaltherapie
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	--
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
		• Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen		verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere als Englisch oder Deutsch
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i.v.: intravenös; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom *(locally advanced basal cell carcinoma);* mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom *(metastatic basal cell carcinoma)*; q3w: alle drei Wochen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-8) bzw. der ZVT BSC (Tabelle 4-9) wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die **Patientenpopulation** bildet die Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG ab und umfasst erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben (Sanofi 2021). Es wurden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, die Cemiplimab im vorliegenden AWG in der zugelassenen **Intervention** als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg q3w abbilden. Zudem wurde nach Studien mit der vom G-BA festgelegten ZVT BSC als Intervention gesucht und lediglich die kurative Operation, kurative Strahlentherapie und Lokaltherapie ausgeschlossen (G-BA 2020a). Eine Beschränkung auf Wirkstoffe in der Indikation BCC erfolgte nicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die **Vergleichstherapie** waren bei der Suche nach weiteren Untersuchungen nicht eingeschränkt. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den vier Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden ausschließlich Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, laufende Studien mit verfügbaren Ergebnissen oder zumindest

Zwischenergebnissen, Vollpublikationen oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde nicht eingeschränkt, da sie zum einen von der Zeitspanne des Überlebens und zum anderen vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten vergleichenden Studien (*randomized controlled trial*, RCT) sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT BSC im vorliegenden AWG wurde am 28. Mai 2021 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations")
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population", „Intervention", „Comparison", „Outcome" (PICO) in den drei Blöcken „Indikation", „Intervention" und „Studiendesign" durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen erfolgten nicht. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 sowie in Anhang 4-C dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit BSC als der vom G-BA festgelegten ZVT wurde am 03. Juni 2021 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (https://www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx)
- Clinical Data (Suchportal der *European Medicines Agency*, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.de/web/cdp/home)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce), Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Recherche für Clinical Data und AMIce beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie war in diesen beiden Datenbanken nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT wurde am 03. Juni 2021 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in

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

Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7; Tabelle 4-8; Tabelle 4-9). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Cemiplimab erhielt für das vorliegende AWG am 21. Juni 2021 von der Europäischen Kommission auf Grundlage der Ergebnisse der klinischen Studie R2810-ONC-1620 die Genehmigung für das Inverkehrbringen (EK 2021). Die in diesem Zulassungsverfahren verwendeten Daten der vorgenannten Studie werden auch zur Darstellung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Da es sich bei der Studie R2810-ONC-1620 um eine nicht randomisierte, nicht-vergleichende Studie handelt, entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.2.3.2 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studie R2810-ONC-1620, wurden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung von Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien, Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3 bis 11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12 bis 18 abgebildet.

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.

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

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation schließt erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC ein, die zuvor mit einem HHI behandelt wurden. Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 geben einen Überblick über die zu Baseline erfassten Patientencharakteristika der Studie R2810-ONC-1620.

Tabelle 4-10: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS)

Kategorie	**Ausprägung**
Alter (Jahre)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Altersgruppe (Jahre), n (%)	• < 65 • ≥ 65
Geschlecht, n (%)	• Männlich • Weiblich
Abstammung, n (%)	• Weiß • Nicht berichtet • Fehlend
Region, n (%)	• Nordamerika • Europa • Rest der Welt
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)	• Nicht hispanisch und nicht lateinamerikanisch • Hispanisch oder lateinamerikanisch • Fehlend
Körpergröße (cm)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Körpergewicht (kg)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
BMI (kg/m^2)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
ECOG-PS, n (%)	• 0 • 1
BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Tabelle 4-11: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS)

Kategorie	**Ausprägung**
Art der HHI-Therapie vor Studienbeginn, n (%)	• N • Vismodegib • Sonidegib • Vismodegib und Sonidegib[a]
HHI-Therapien vor Studienbeginn	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
HHI-Therapien vor Studienbeginn, n (%)	• 1 • 2 • ≥ 3
Therapiesituation bei Verabreichung einer systemischen Krebstherapie vor Studienbeginn, n (%)	• Adjuvant • Neoadjuvant • Radiochemotherapie • Lokal fortgeschritten • Andere
Therapiesituation bei Verabreichung einer HHI-Therapie vor Studienbeginn, n (%)	• Adjuvant • Neoadjuvant • Radiochemotherapie • Lokal fortgeschritten • Andere
Abbruchgrund der HHI-Therapie, n (%)[b]	• Krankheitsprogression • Unverträglichkeit • Nicht besser als SD nach 9 Monaten Therapie
Lokalisation Primärtumor, n (%)	• Kopf/Hals • Extremität • Rumpf
Zeit zwischen Erstdiagnose und Studientherapiebeginn (Monate)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Studientherapiebeginn (Monate)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Histologischer Subtyp, n (%)[c]	• Infiltrativ • Nodulär • Andere • Unbekannt/Fehlend
T-Stadium zu Screening, n (%)	• TX • T1 • T2 • T3 • T4

Kategorie	**Ausprägung**
N-Stadium zu Screening, n (%)	• NX • N0 • N1 • N2 • N3
M-Stadium zu Screening, n (%)	• MX • M0 • M1
Vorherige systemische antineoplastische Therapie[d]	• n (%) • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%)[d]	• 0 • 1 • 3 • 4
Vorherige tumorbedingte Operationen[e]	• n (%) • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Vorherige tumorbedingte Operationen, n (%)[e]	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3
Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie[f]	• n (%) • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie, n (%)[f]	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3

a: Als separate Therapielinien verabreicht.
b: Mehr als ein Abbruchgrund pro Patient möglich.
c: Zentrale pathologische Bewertung.
d: Ohne HHI-Therapie
e: Mehr als eine Operation pro Patient möglich.
f: Mehr als eine Strahlentherapie pro Patient möglich.

FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2019). Als patientenrelevant erachten der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2021; IQWiG 2020). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2020).

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-12 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-12: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG

Studienendpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Nebenwirkungen**
OS	■			
ORR (CR oder PR)		■		
DOR		■		
PFS		■		
DTR		■		
CR-Rate		■		
DCR (CR+PR+SD+ Non-CR+Non-PD)		■		
EORTC QLQ-C30, Symptomatik		■		
EORTC QLQ-C30, Funktion / globaler Gesundheitsstatus/QoL			■	
Skindex-16			■	
Sicherheit • UE gesamt • SUE • Schwere UE[a] • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse				■

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
a: Schwere UE entsprechen CTCAE Grad ≥ 3. AWG: Anwendungsgebiet; CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se				

Mortalität

Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt OS spiegelt unmittelbar den patientenrelevanten Effekt, Verlängerung des Überlebens, gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wider (BMJV 2019). Er ist als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2017; IQWiG 2011).

Operationalisierung

Die EMA definiert Gesamtüberleben in der klinischen Entwicklung onkologischer Arzneimittel als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache (EMA 2017).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird das OS im gesamten Studienverlauf von Behandlungsbeginn bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache abgebildet. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten (Regeneron 2020b). Die Ergebnisdarstellung erfolgt auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) als primärem Analyseset für die Wirksamkeitsendpunkte, nach der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianem OS wird die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit zu bestimmten Zeitpunkten über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten, einschließlich 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berichtet. Darüber hinaus wird der Anteil der Patienten ohne Ereignis zu bestimmten Zeitpunkten über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten geschätzt.

Validität

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge auch bei einarmigem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Bewertung durch ein Unabhängiges Review Komitee

Patientenrelevanz

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen (*complete response*, CR) oder ein partielles Ansprechen (*partial response*, PR) zu beobachten ist (EMA 2017). Dieser Definition wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab gefolgt. In ihren Leitlinien empfiehlt die EMA die ORR in explorativen Phase II-Studien als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz mit den bei den meisten malignen Tumoren üblicherweise ausbleibenden Spontanremissionen, die wenigstens die Kriterien einer PR erfüllen. Darüber hinaus befürwortet die EMA die ORR auch in einarmigen Studien als primären Endpunkt (EMA 2017).

Der G-BA erkannte die ORR im Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib bei Patienten mit laBCC „[…] aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorläsionen und Ulzerationen“ ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt an. Voraussetzung dafür war, dass „[…] durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen“ (G-BA 2016b). Die gleiche Position vertritt der G-BA in der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Cemiplimab im vorliegenden AWG. Grundsätzlich wird demnach „[…] eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission als patientenrelevant betrachtet“ (G-BA 2020a). Voraussetzung für die Patientenrelevanz sei neben der Darstellung der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt ORR auch die Darstellung der Ergebnisse zu allen Einzelkomponenten (G-BA 2020a).

In der klinischen Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 werden die Tumorläsionen bei Patienten mit laBCC sowie bei Patienten mit mBCC und zusätzlichen äußerlich sichtbaren Tumorläsionen mittels zweidimensionaler medizinischer Digitalfotografie erfasst (siehe Operationalisierung). Die Ergebnisse der Einzelkomponenten der ORR werden ebenfalls berichtet. Damit sind sowohl die genannten Kriterien erfüllt als auch die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR gegeben. Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Veränderungen der äußerlich sichtbaren Tumore und Tumorulzerationen anhand des Endpunkts „Tiefe des Tumoransprechens“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 detailliert beschrieben.

Operationalisierung

Gemäß der EMA-Definition erfolgt die Operationalisierung der ORR durch eine Kombination der Patientenanteile, die entweder eine CR oder eine PR unter Cemiplimab-Behandlung zeigen.

Die Bestimmung der ORR basierte bei Patienten mit mBCC primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (Eisenhauer 2009). Bei Patienten mit laBCC erfolgte die Bestimmung der ORR primär anhand von zweidimensionalen Messverfahren entsprechend den Kriterien der WHO für die

Beurteilung äußerlich sichtbarer Tumore (WHO 1979). Sowohl die RECIST-Kriterien als auch die WHO-Kriterien werden von der EMA als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen (EMA 2017).

Für Patienten mit mBCC wurden folgende Kriterien zu Baseline bestimmt und zur Bewertung der Tumorantwort für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter gemäß den RECIST 1.1-Kriterien herangezogen (Tabelle 4-13):

- Messbare Erkrankung: Messbare Läsionen wurden definiert als mindestens eine messbare Läsion in mindestens einer Dimension (längster Durchmesser zu berücksichtigen) mit einer Größe von ≥ 20 mm (mittels Röntgenthorax) oder ≥ 10 mm (mittels CT, MRT oder Schieblehre).

- Maligne Lymphknoten: Maligne Lymphknoten wurden als pathologisch vergrößert und messbar klassifiziert bei einer Größe von ≥ 15 mm (mittels CT) in der kurzen Achse.

- Nicht-messbare Erkrankung: Eine nicht-messbare Erkrankung lag vor bei Läsionen oder malignen Lymphknoten von geringerer Größe als vorstehend beschrieben.

- Zielläsion: Bei mehr als einer messbaren Läsion wurden alle Läsionen bis zu einem Maximum von insgesamt fünf Läsionen – und einem Maximum von zwei Läsionen pro Organ – als repräsentativ für alle involvierten Organe angesehen, als Zielläsionen identifiziert, aufsummiert (längste Durchmesser für Nicht-Lymphknotenläsionen und kurze Achse für Lymphknotenläsionen) und als Baseline-Summendurchmesser berechnet und dokumentiert. Zielläsionen sollten auf Basis des längsten Durchmessers bestimmt werden und sich für reproduzierbare, wiederholte Messungen eignen.

- Nicht-Zielläsionen: Alle anderen Läsionen wurden als Nicht-Zielläsionen identifiziert und erforderten keine Messungen. Nicht-Zielläsionen wurden zu Baseline und im Studienverlauf erfasst als ‚vorhanden', ‚nicht vorhanden' oder, in seltenen Fällen, als ‚eindeutig progredient'.

Tabelle 4-13: Objektives Tumoransprechen des mBCC nach RECIST 1.1-Kriterien

Tumorantwort	**Beurteilungskriterium**
Zielläsionen	
CR	• Verschwinden aller Zielläsionen • Rückgang aller pathologischen Lymphknoten auf < 10 mm auf der kurzen Achse
PR	• ≥ 30 % Rückgang des Summendurchmessers der Zielläsionen gegenüber Baseline
PD	• Auftreten ≥ 1 neuen Läsion auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • ≥ 20 % Anstieg des Summendurchmessers der Zielläsionen • ≥ 5 mm Anstieg des Summendurchmessers
SD	Auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • kein ausreichender Rückgang für PR • kein ausreichender Anstieg für PD
Nicht-Zielläsionen	
CR	• Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen • Normalisierung aller Tumormarker • alle Lymphknoten nicht-pathologisch (< 10 mm auf der kurzen Achse)
Nicht-CR / Nicht-PD	• Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen • Persistenz der Tumormarker oberhalb des Normbereichs
PD	• Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen • eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*) Quelle: (Eisenhauer 2009; Regeneron 2019a), modifiziert	

Das objektive Gesamtansprechen an aufeinanderfolgenden Terminen lässt sich für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline entsprechend der Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter bei Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen ableiten. Als neue Läsion wird eine gegenüber Baseline eindeutig neu aufgetretene Tumorläsion definiert, unabhängig davon, ob sie die Kriterien einer messbaren Läsion erfüllt oder nicht (Tabelle 4-14) (Eisenhauer 2009).

Tabelle 4-14: Objektives Tumoransprechen des mBCC auf Basis der Teilendpunkte nach den RECIST 1.1-Kriterien

Zielläsionen	**Nicht-Zielläsionen**	**Neue Läsionen**	**Gesamtansprechen**
CR	CR	nein	CR
CR	Nicht-CR / Nicht-PD	nein	PR
CR	Nicht erhoben	nein	PR
PR	Nicht-CR / Nicht-PD / nicht erhoben	nein	PR
SD	Nicht-CR / Nicht-PD / nicht erhoben	nein	SD
PD	Beliebig	ja oder nein	PD
Beliebig	PD	ja oder Nein	PD
Beliebig	Beliebig	ja	PD

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)
Quelle: (Eisenhauer 2009; Regeneron 2019a), modifiziert

Bei Patienten mit laBCC wurden die Kriterien des klinischen Ansprechens, d. h. die Dimension äußerlich sichtbarer Tumorläsionen, der Ulzerationsgrad (ausschließlich bei Patienten mit ausgeprägten Ulzerationen zu Baseline) sowie das Auftreten neuer Läsionen, mittels medizinischer Digitalfotografie erfasst.

Die Beurteilung des klinischen Ansprechens erfolgte bei Patienten mit zusätzlichen tiefen invasiven Tumorläsionen, insbesondere solchen, die mittels Digitalfotografie nicht hinreichend abgebildet werden konnten, ergänzend über bildgebende Verfahren, vorzugsweise MRT oder CT, anhand der aktuellen Version 1.1 der RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009). Sowohl die WHO-Kriterien als auch die RECIST-Kriterien werden von der EMA als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen (EMA 2017).

Für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter CR, PR, SD und PD galten in Anlehnung an die WHO-Kriterien (WHO 1979) die nachfolgenden Kriterien des klinischen Tumoransprechens (Tabelle 4-15) und des klinischen Gesamtansprechens (Tabelle 4-16) (Regeneron 2019a):

Tabelle 4-15: Objektives Tumoransprechen des laBCC nach WHO-Kriterien

Tumorantwort	**Beurteilungskriterium**
Äußerlich sichtbare Tumorläsion	
Sichtbare CR	• Verschwinden aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen • Bestätigung durch histologische Tumorbiopsien
Sichtbare PR	• ≥ 50 % Rückgang der Tumorgröße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) der Zielläsionen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen
Sichtbare SD	• Kein Zutreffen der Kriterien für sichtbare CR, PR oder PD
Sichtbare PD	• ≥ 25 % Anstieg der Tumorgröße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) der Zielläsionen • In Ausnahmefällen: eindeutige Progression einer Nicht-Zielläsion
Neu aufgetretene kutane Läsionen	
Klinische PD	• Größe ≥ 10 mm (Produkt aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) • eindeutige Identifikation als neue Tumorläsion seit Baseline
Ulzerationen	
CR	• Re-Epithelialisierung der gesamten Ulzerationsfläche der Zielläsion/en zu Baseline über mindestens vier Wochen
PR	• Keine Kriterien definiert
SD	• Kein Zutreffen der Kriterien für CR oder PD
PD	• Eindeutig neue Ulzeration der Zielläsion/en • keine erkennbare Heilung über mindestens zwei Wochen
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*) Quelle: (Regeneron 2019a; WHO 1979), modifiziert	

Tabelle 4-16: Objektives klinisches Gesamtansprechen des laBCC auf Basis der Teilendpunkte im Rahmen medizinischer Digitalfotografie

Äußerlich sichtbare Tumorläsion	**Neue Läsionen**	**Klinisches Ansprechen**
Sichtbare CR	nein	Klinisches CR
Sichtbare PR	nein	Klinisches PR
Sichtbare SD	nein	Klinische SD
Sichtbare PD	ja oder nein	Klinische PD
Beliebig	ja	Klinische PD
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*) Quelle: (Regeneron 2019a), modifiziert		

Die Bewertung des klinischen Ansprechens der Patienten erfolgte mittels zweidimensionaler medizinischer Digitalfotografie. Tiefe Tumorläsionen wurden hinsichtlich des radiologischen Ansprechens der Patienten anhand der RECIST 1.1-Kriterien beurteilt. Klinisches und radiologisches Ansprechen wurden als sogenanntes Komposit-Ansprechen von ICRC zusammengefasst und beurteilt (Tabelle 4-17) (Regeneron 2019a). Die Bestimmung der ORR basierte für alle Patienten auf den Kriterien des Komposit-Ansprechens. Die zunächst von einem Unabhängigen Fotografischen Review-Komitee (*Independent Photographic Review Committee*, IPRC) begutachteten Digitalfotografien sowie die von einem Unabhängigen Radiologischen Review-Komitee (*Independent Radiologic Review Committee*, IRRC) begutachteten radiologischen Scans wurden dem ICRC zusammen mit gekürzten Patientenprofilen und Pathologieberichten zur finalen Bewertung der ORR zur Verfügung gestellt (Regeneron 2020b).

Tabelle 4-17: Komposit-Ansprechen beim laBCC

Klinisches Ansprechen (medizinische Digitalfotografie)	**Radiologisches Ansprechen (RECIST 1.1)**	**Komposit-Ansprechen (klinisch + radiologisch)**
Klinische CR	CR oder nicht erhoben	CR
Nicht erhoben	CR	CR
Klinische CR	PR oder SD	PR
Klinische PR	CR, PR, SD oder nicht erhoben	PR
Nicht erhoben	PR	PR
Klinische SD	CR oder PR	PR
Klinische SD	SD oder nicht erhoben	SD
Nicht erhoben	SD	SD
Klinische PD	Beliebig	PD
Beliebig	PD	PD

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)

Quelle: (Regeneron 2019a), modifiziert

Eine CR oder PR musste im Studienverlauf durch wiederholte Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt werden. Für Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline wurde das objektive Ansprechen einer CR oder PR als nicht erreicht betrachtet.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse der ORR im Studienverlauf mittels Anzahl und prozentualen Anteils der Patienten sowie der entsprechenden zweiseitigen exakten binomialen 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode (Clopper 1934) zusammengefasst.

Validität

Die Ergebnisse der ORR wurden sowohl für die mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien als auch für die mittels medizinischer Digitalfotografie nach den WHO-Kriterien erfassten Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter von einem zentralen Review-Komitee und durch den Prüfarzt bewertet. Damit wird den Empfehlungen der EMA, die eine externe unabhängige Evaluierung der Tumorantwort favorisiert, gefolgt (EMA 2017). Auch der G-BA erkannte die durch eine unabhängige Bewertungsinstanz erhobenen Ergebnisse der ORR in der Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib bei Patienten mit laBCC an (G-BA 2016b).

Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR)

Patientenrelevanz

Aufgrund des im Krankheitsverlauf destruierenden invasiven Wachstums des BCC kann es zu einer Schädigung oder Zerstörung tiefergelegener Strukturen, z. B. Knorpel- oder Knochengewebe, kommen (Berking 2014). Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) des Patienten assoziiert (Huang 2018; Kaufman 2017; Velikova 2004). Eine längere symptomfreie Zeit ohne Rezidiv oder Tumorlast bedeutet für den Patienten direkt erlebbare Vorteile (VFA 2017). Die Autoren eines Übersichtsartikels zu patientenrelevanten Endpunkten in der Onkologie berichteten, dass ein langandauernder Behandlungseffekt, eine krankheitsfreie Lebenserwartung sowie Therapiepausen von den Patienten stärker gewichtet werden als eine ausschließliche Verlängerung des OS (Dabisch 2014). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur DOR zur Wirksamkeitsbeurteilung in explorativen einarmigen Phase II-Studien (EMA 2017). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

In Übereinstimmung mit den RECIST 1.1-Kriterien wurde DOR definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR, je nachdem, welches Ansprechen zuerst erfasst wurde) und dem ersten Auftreten eines Rezidivs, dem Beginn der Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression oder Versterben im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Krankheitsprogression oder Versterben vor oder zum Zeitpunkt der Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung vor der Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie zensiert.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse der DOR im Studienverlauf mittels Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst sowie der Anteil der Patienten ohne Ereignis zu bestimmten Zeitpunkten über einen Gesamtzeitraum von vier bis 20 Monaten geschätzt. Darüber hinaus wird die beobachtete DOR zu bestimmten Zeitpunkten über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten berichtet.

Validität

Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein zentrales Review-Komitee und zusätzlich durch den Prüfarzt. Da die DOR darüber hinaus ein Maß für die als valide anerkannte Zeitspanne des Gesamtansprechens markiert, kann ihre Validität ebenfalls als gesichert gelten.

Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)

Patientenrelevanz

Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (EMA 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die das PFS auch ohne aussagekräftige Daten zum OS als klinisch relevanten integrativen Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Die SAG begründet ihr Postulat mit der Bedeutung, die ein Hinauszögern des Auftretens oder der Verschlechterung von Symptomen sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungslinien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (EMA 2012).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt (EMA 2016). Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für den Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße beschrieben (BMJV 2019; G-BA 2021; IQWiG 2020).

PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand explizit als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.

Operationalisierung

PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Rezidivs, dem Beginn der Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Unter Krankheitsprogression ist gemäß den WHO-Kriterien das Auftreten neuer, zuvor nicht identifizierter Läsionen oder die geschätzte Zunahme vorhandener Läsionen um mindestens 25 % zu verstehen (WHO 1979) (vergl. Tabelle 4-16). Patienten ohne Krankheitsprogression oder Versterben im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag. Patienten ohne Krankheitsprogression oder Versterben vor

oder zum Zeitpunkt der Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung vor der Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie zensiert. Patienten ohne auswertbare Tumorbewertung nach Baseline, die noch lebten, wurden zum Datum des Behandlungsbeginns zensiert.

Die Erfassung des PFS erfolgte mittels bildgebender Verfahren, die als anerkannte Standards in der Bestimmung des Tumoransprechens etabliert sind. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zur Krankheitsprogression sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation onkologischer Wirkstoffe (Eisenhauer 2009; WHO 1979).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse des PFS im Studienverlauf mittels Median und der 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Darüber hinaus wird der Anteil der Patienten ohne Ereignis zu bestimmten Zeitpunkten über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten geschätzt.

Validität

Das PFS wurde zunächst durch den Prüfarzt und abschließend von einem zentralen Review-Komitee beurteilt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse des PFS basieren auf der Datenauswertung durch das zentrale Review-Komitee. Die Bewertung durch ein unabhängiges Gremium stützt die Validität des Endpunkts PFS.

Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*, DTR)

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts DTR ist dadurch gegeben, dass die Reduktion der Tumorläsionen eine unmittelbare Verbesserung der Erkrankung bedeutet und in der Konsequenz mit einem (progressionsfreien) Überlebensvorteil, einem Rückgang der krankheitsbedingten Symptome sowie einer Steigerung der Lebensqualität des Patienten assoziiert ist (McCoach 2017; Morgensztern 2019; Taieb 2019; Vivaldi 2018). DTR ist somit als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

In den Tragenden Gründen sowohl zur Ersteinreichung als auch zur Wiedereinreichung von Vismodegib betonte der G-BA, dass äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen eine Belastung für den betroffenen Patienten darstellen. Eine relevante Reduktion der äußerlich sichtbaren Tumore und der Tumorulzeration bis hin zu einer kompletten Remission ist demnach als patientenrelevant zu betrachten (G-BA 2014b, 2016b). Auch im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Cemiplimab im vorliegenden AWG bestätigte der G-BA seine Einschätzung bezüglich der Patientenrelevanz einer Reduktion sichtbarer Tumore und Tumorulzeration (G-BA 2020a).

Operationalisierung

Die Dimension äußerlich sichtbarer Tumorläsionen, der Ulzerationsgrad (bei Patienten mit ausgeprägten Ulzerationen zu Baseline) sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden mittels medizinischer Digitalfotografie erfasst. Der Endpunkt DTR wird als prozentuale Veränderung

der Tumorgröße der Zielläsionen im Studienverlauf gegenüber Baseline bestimmt, mittels Waterfall Plots und Spider Plots abgebildet und mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst.

Validität

Die Validität des Endpunkts DTR ist dadurch gegeben, dass die Ergebnisse der Digitalfotografien von einem unabhängigen Review-Komitee bewertet wurden. In der Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib bei Patienten mit laBCC erachtete der G-BA die ORR als patientenrelevanten Endpunkt, „[…], sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen“ (G-BA 2016b).

Rate des kompletten Ansprechens (*complete response rate*, CR-Rate)

Zu Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität des Endpunkts CR-Rate wird auf die oben stehenden Ausführungen zur ORR verwiesen.

Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung eines kompletten oder partiellen Ansprechens sowie die Aufrechterhaltung einer stabilen Krankheitssituation sind mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten assoziiert (Cella 2005; Müller 2014). Der Patient erlebt den Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre erst später einsetzende Verschlechterung und somit eine länger uneingeschränkt mögliche Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben als unmittelbaren Nutzen. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts DCR gegeben.

Operationalisierung

DCR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR oder PR oder SD. (Regeneron 2020b).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse der DCR im Studienverlauf mittels Anzahl und prozentualen Anteils der Patienten sowie der entsprechenden zweiseitigen exakten binomialen 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode zusammengefasst (Clopper 1934).

Validität

Die DCR wurde von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee bewertet. Dies bestätigt die Validität des Endpunkts.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Entsprechend der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ist die Verbesserung der HRQoL als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (BMJV 2019; G-BA 2021). Der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) stellt ein Messinstrument zur Bewertung der HRQoL durch den Patienten dar. Patientenberichtete Endpunkte (*patient reported outcomes*, PRO) zu HRQoL und ihren Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider. Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1620 verwendete EORTC QLQ-C30 erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche und valide Erfassung von PRO bei Krebspatienten (EMA 2016).

Operationalisierung

Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens beinhaltet insgesamt 30 Fragen, unterteilt in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine Skala zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen zu häufig auftretenden Symptomen bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Die folgenden Dimensionen werden abgebildet:

- Funktionsskalen (15 Fragen)
  1. Physische Funktion (Fragen 1 - 5)
  2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7)
  3. Emotionale Funktion (Fragen 21 - 24)
  4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25)
  5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27)
- Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität (Fragen 29, 30)
- Symptomskalen (sieben Fragen)
  1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18)
  2. Schmerz (Fragen 9, 19)
  3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)
- Einzelfragen (sechs Fragen)
  1. Atemnot (Frage 8)
  2. Schlaflosigkeit (Frage 11)
  3. Appetitverlust (Frage 13)
  4. Obstipation (Frage 16)

5. Diarrhoe (Frage 17)
6. Finanzielle Probleme (Frage 28)

Die Fragen zu den Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelfragen (n=28) werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet, die beiden restlichen Fragen 29 und 30 zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert bei den Funktionsskalen sowie bei globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität mit einer Verbesserung, bei den Symptomskalen und den Einzelfragen dagegen mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Veränderungen zu den einzelnen Behandlungszyklen gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline für das FAS dargestellt, das alle Patienten einschließt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorliegt. Darüber hinaus wird die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung sowie bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um jeweils 10 Punkte mittels Median und zugehörigem 95 %-KI anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusätzlich grafisch dargestellt. Patienten ohne Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag.

Die Ergebnisse aus Symptomskalen und den Einzelfragen dienen der Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität. Die Ergebnisse aus den Funktionsskalen und den beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität werden in der Kategorie HRQoL abgebildet.

Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument zur Messung der HRQoL von Krebspatienten. Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch in Deutsch (Wagner 2002). Auch der G-BA berücksichtigt den EORTC QLQ-C30-Fragebogen regelhaft in seinen Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens, beispielsweise bei Atezolizumab (Anwendungsgebiet fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) (G-BA 2020c) oder Pembrolizumab (Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) (G-BA 2020d).

Skindex-16

Patientenrelevanz

Zur Patientenrelevanz des Endpunkts HRQoL anhand des Skindex-16-Fragebogens wird auf die vorstehenden Ausführungen zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen verwiesen.

Operationalisierung

Der Skindex-16 beinhaltet 16 Fragen, mit denen der Patient die aktuelle Beeinträchtigung seiner HRQoL aufgrund von Hautproblemen bzw. -erkrankungen bewertet. Die Fragen sind den drei Dimensionen „Symptome“ (vier Fragen), „Emotionen“ (sieben Fragen) und „Funktionen“ (fünf Fragen) zugeordnet (Chren 2001; Chren 2007).

Die einzelnen Fragen werden mit Hilfe einer siebenstufigen Likertskala von 0 = nie störend bis 6 = immer störend beantwortet, die erhaltenen Werte für jede Dimension aufsummiert und in einen Bereich zwischen 0 (keinerlei Beeinträchtigung der HRQoL) und 100 (größtmögliche Beeinträchtigung der HRQoL) transformiert (Chren 2007).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Veränderungen zu den einzelnen Behandlungszyklen gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline für das FAS dargestellt, das alle Patienten einschließt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorliegt . Darüber hinaus wird die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung sowie zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um jeweils 15 % entsprechend IQWiG-Methodenpapier Version 6.0 (IQWiG 2020) ermittelt, da für den Skindex-16 keine validierten Schwellenwerte für eine minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*, MID) existieren. Die Berechnung erfolgt anhand der Kaplan-Meier-Methode inklusive Ermittlung des Medians und des zugehörigen 95 %-KI. Die Ergebnisse werden zusätzlich grafisch dargestellt.

Validität

Der Skindex-16 stellt die Kurzversion des von Chren und Kollegen entwickelten Skindex-Fragebogens zur Messung der HRQoL von Patienten mit Hauterkrankungen dar (Chren 1996). Darüber hinaus wurde der Skindex-16 in einem Zeitraum von 10 Jahren an über 1.500 Patienten mit nicht-melanotischem Hautkrebs zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Lebensqualität und den jeweiligen Therapiemaßnahmen eingesetzt (Chren 2012). Der Fragebogen wurde in englischer Sprache entwickelt und validiert (Chren 2001) und in zahlreiche andere Sprachen übersetzt und validiert.

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJV 2019; G-BA 2021; IQWiG 2020).

Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt

- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2
  - Allergische / Hypersensitivitätsreaktionen ≥ Grad 2
  - Immunreaktionen (*immune-related adverse events*, irAE) ≥ Grad 3
  - irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

Alle UE wurden vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 105 Tage nach der letzten Infusion erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE als UE berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert, die mehr als 105 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Die Beurteilung des Schweregrads der UE erfolgte mit Hilfe der Version 4.03 der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) (NCI 2010).

Zur Kodierung der UE wurde die Version 22.1 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) zum bevorzugten Begriff (*preferred term*, PT) (ICH 2019).

Die Analyse der vorstehend aufgeführten Sicherheitsendpunkte fand auf Basis des Safety Analysis Set (SAF) statt. Das SAF umfasste alle Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC und PT berichtet.

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Verfügung (IDMC), das die nach den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) erforderliche objektive Erfassung der UE durch die Prüfärzte kontrollierte (Regeneron 2019b). Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des 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.

Für den PRO-Endpunkt EORTC-QLQ-C30 wird die vom IQWiG im Methodenpapier 6 vorgeschlagene MID-Schwelle von 15 % des Skalenwerts als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse wird in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie R2810-ONC-1620 sind Interaktionstests nicht durchführbar. Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt daher rein deskriptiv in tabellarischer Form (vergl. Abschnitt 4.3.2.3.3.10).

Subgruppenanalysen waren in der Studie R2810-ONC-1620 für folgende Faktoren a priori geplant (Tabelle 4-18):

Tabelle 4-18: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1620

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Altersgruppe (Jahre)	• < 65 • ≥ 65
Abstammung	• Weiß • Nicht weiß
Geografische Region	• Nordamerika • Europa • Rest der Welt
Anzahl vorheriger systemischer Therapien	• 1 • > 1
Abbruchgrund der HHI-Therapie	• Krankheitsprogression / mangelndes Ansprechen • Unverträglichkeit
Histologischer Subtyp[a]	• Infiltrativ • Nodulär • Andere
a: Zentrale pathologische Bewertung HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor Quelle: (Regeneron 2020b, 2020d)	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an den für die erwachsene Bevölkerung im AWG üblichen Bereichen.

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte wurden gemäß statistischem Analyseplan der Studie R2810-ONC-1620 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ wird abweichend vom Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt, da für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ keine Patienten identifiziert wurden. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird daher die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ durch „Nicht berichtet / fehlend“ ersetzt.

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Geografische Region“ wird abweichend vom SAP der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt, da nur ein Patient mit der Subgruppenausprägung „Rest der Welt“ identifiziert wurde. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden daher die Subgruppenausprägungen „Nordamerika“ und „Rest der Welt“ zusammengefasst zur neuen Subgruppenausprägung „Nordamerika“.

Zusätzlich wird eine Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG“ mit den Subgruppenausprägungen „0“ und „1“ durchgeführt. Diese Subgruppenanalyse deckt die vom G-BA geforderte Subgruppenanalyse zu einem möglichen Effektmodifikator hinsichtlich der Krankheitsschwere ab.

Für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ORR, DOR, CR-Rate und DCR sind die Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 17. Februar 2020 im klinischen Studienbericht (*clinical study report*, CSR) enthalten (Regeneron 2020b). Subgruppenanalysen für die weiteren im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte, OS, PFS, EORTC QLQ-C30, Skindex-16 und Nebenwirkungen, erfolgten post-hoc.

Es wurden weder Subgruppenanalysen für Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden, noch Sensitivitätsanalysen und Analysen zu Endpunkten des Datenschnittes vom 30. 06. 2021, durchgeführt. Auf Subgruppenanalysen zu UE nach SOC und PT wurde ebenfalls verzichtet, da bei einer einarmigen Studie nicht identifiziert werden kann, welche UE nach SOC und PT statistisch signifikant ausfallen.

Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf den Daten des FAS. Für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wurden die Daten des SAF herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

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

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Untersuchungsergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen lagen aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 nicht vor. Daher war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 Angaben in Tabelle 4-19 entsprechen dem Stand vom 03. Juni 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: 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

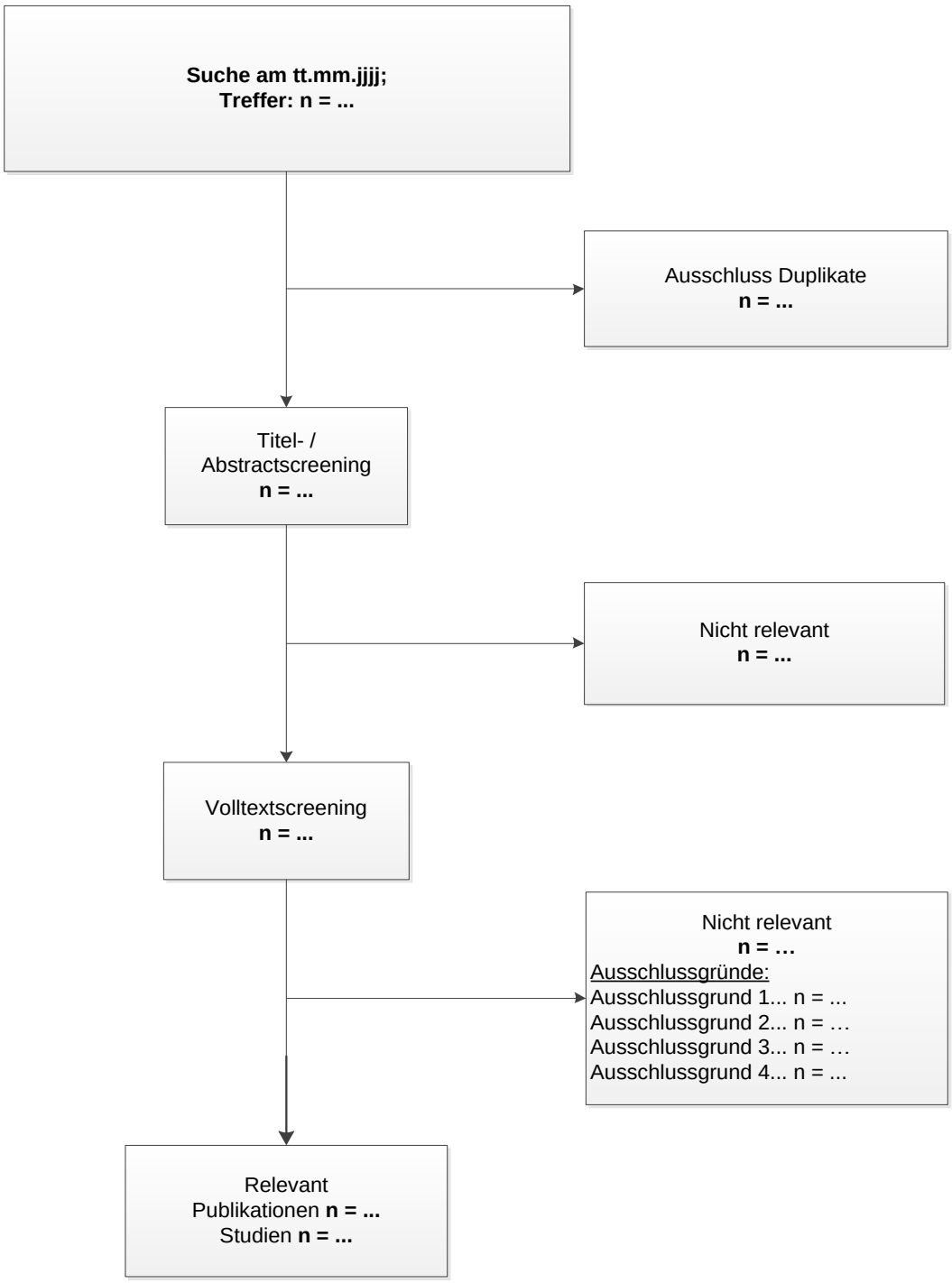
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

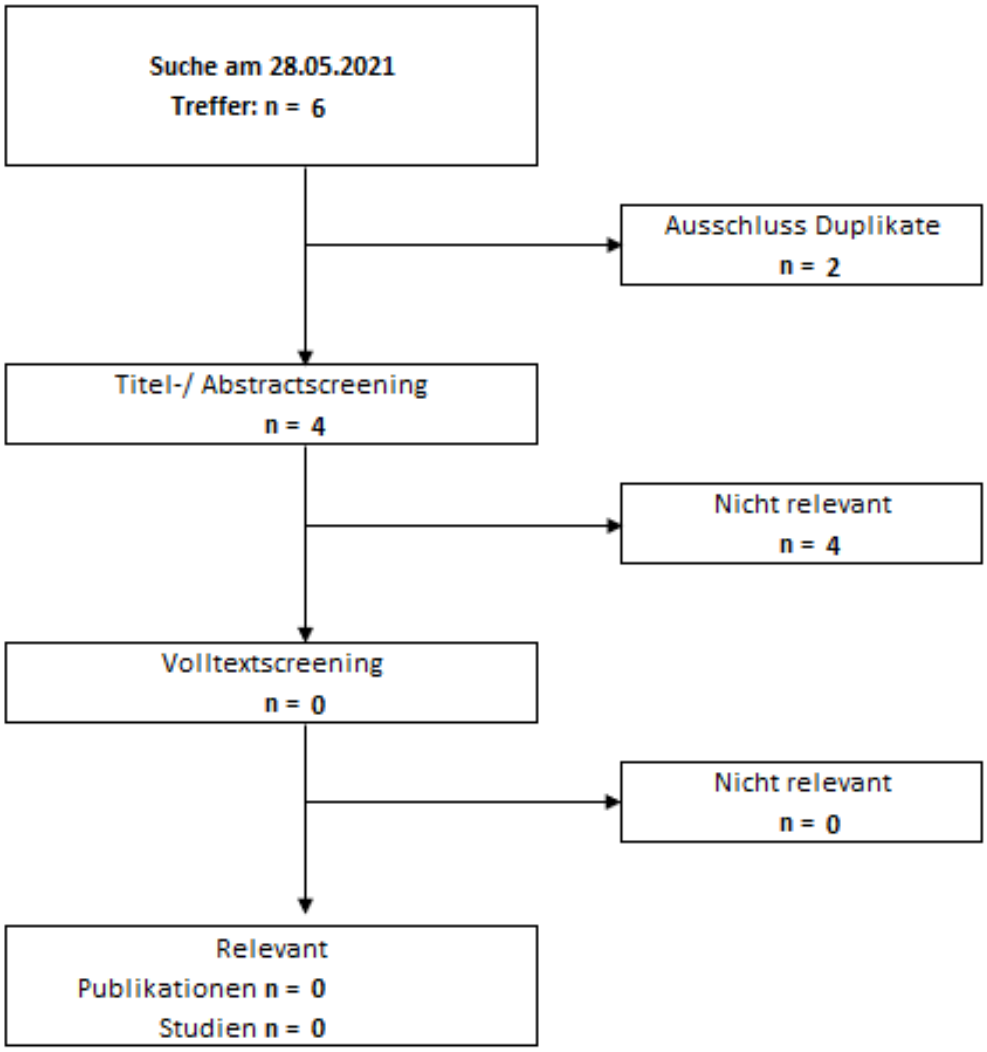


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28. Mai 2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab im vorliegenden AWG ergab sechs Treffer, darunter zwei Duplikate. Die verbliebenen vier Treffer wurden nach Titel- / Abstract-Screening begründet ausgeschlossen. Somit konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) 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 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Recherche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken ergab keine RCT für Cemiplimab im vorliegenden AWG.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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 4-21 zugrundeliegenden Recherchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgten am 03. Juni 2021.

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

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

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-22 entsprechen dem Stand vom 03. Juni 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnten weder placebo- noch aktiv kontrollierte RCT zu Cemiplimab im vorliegenden AWG identifiziert werden.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

AWG: Anwendungsgebiet; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-25: 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 4-26: 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. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

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

Tabelle 4-29: 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 4-30: 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 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-32: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt **Studie**	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-33 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-33: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo-difikator-a>	<Effektmo-difikator-b>	<Effektmo-difikator-c>	<Effektmo-difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-35: 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 4-36: 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 4-37: 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 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-42: 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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,*

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
R2810-ONC-1620	ja	ja	laufend	bis zu 93 Wochen Behandlung / 28 Wochen Follow-up plus ein bis zwei Jahre Langzeit-Follow-up Studienbeginn: 25. Juli 2017 geplantes Studienende: Mai 2022 Datenschnitt: 17. Februar 2020[a] Datenschnitt: 30. Juni 2020[b]	Cemiplimab i.v. 350 mg q3w
a: Primäre Wirksamkeitsanalyse für laBCC, Zwischenanalyse für mBCC (Wirksamkeit) und Sicherheit (laBCC und mBCC) b: Zusätzliche Wirksamkeitsanalyse für laBCC, basierend auf dem unabhängigen zentralen Review, und für mBCC, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt, und zusätzliche Sicherheitsanalyse für laBCC und mBCC laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen					

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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-43 ist der 03. Juni 2021.

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**
Nicht zutreffend	

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.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT, BSC, wurde am 28. Mai 2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Nachfolgend sind die Flussdiagramme für die Recherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abbildung 4-3) und BSC (Abbildung 4-4) dargestellt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

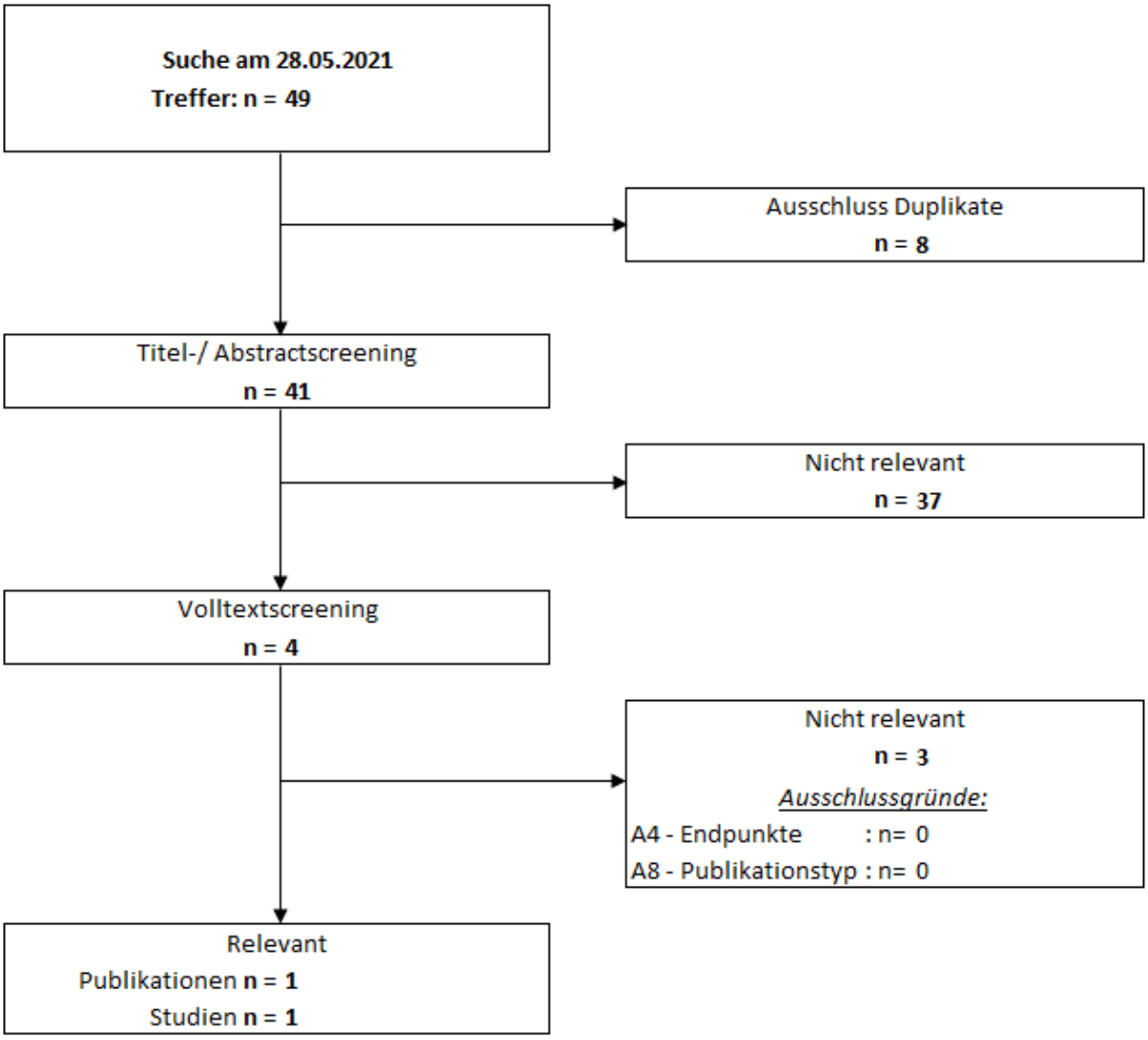


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab 49 Treffer, darunter acht Duplikate. Von den übrigen 41 Treffern wurden 37 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Von den vier restlichen Publikationen wurden drei nach Volltextscreening mit den Ausschlussgründen A4 (n=1) und A8 (n=2) begründet ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde als relevant erachtet (Abbildung 4-3). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie R2810-ONC-1620 an Patienten mit laBCC zum Datenschnitt 17. Februar 2020 (Stratigos 2021).

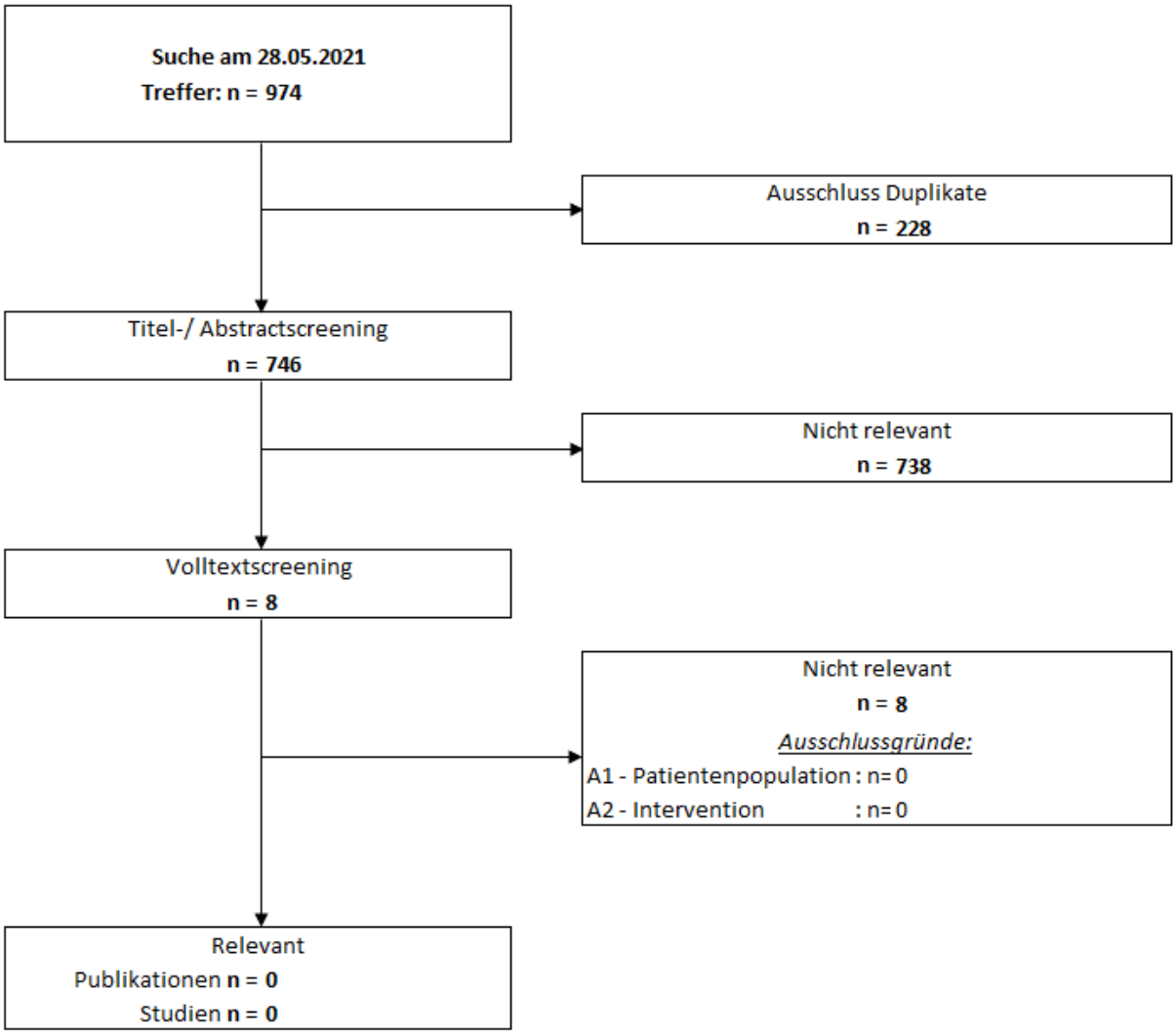


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT, BSC

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der ZVT, BSC, ergab 974 Treffer, darunter 228 Duplikate. Von den übrigen 746 Treffern wurden 738 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Die restlichen acht Publikationen wurden nach Volltextscreening mit den Ausschlussgründen A1 (n=6) und A2 (n=2) begründet ausgeschlossen. Somit konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation zu weiteren Untersuchungen mit der ZVT, BSC, identifiziert werden (Abbildung 4-4).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) 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 / Studienergebnisdatenbanken – 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)**
R2810-ONC-1620 NCT03132636 2016-003122-16	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)				

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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-45 ist der 03. Juni 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-46: Relevante Studien auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdaten banken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-46 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.

Es konnten keine relevanten Studien zu Cemiplimab im vorliegenden AWG auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. Stand der Informationen in Tabelle 4-46 ist der 03. Juni 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
R2810-ONC-1620	ja	ja	nein	ja (Regeneron 2020b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020)	ja (Stratigos 2021)
Studien – weitere Untersuchungen mit der ZVT, BSC						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in 4.3.2.3.4 (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.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

BSC: Best-Supportive-Care; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
R2810-ONC-1620	Offen, einarmig, multizentrisch, zwei Gruppen, Phase II	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigter Diagnose eines invasiven BCC (laBCC oder mBCC), mindestens eine messbare Läsion und ECOG-PS ≤ 1 zu Baseline, PD nach Therapie mit HHI oder Intoleranz dagegen	Gruppe 1 (N=48 / 54)[a] Gruppe 2 (N=84)[b]	Screening Phase: 1 bis 28 Tage Behandlungsphase: 93 Wochen oder bis • PD • inakzeptable Toxizität • Teilnahmewiderruf • bestätigte CR Nachbeobachtungsphase: 28 Wochen + maximal zwei Jahre verlängerte Nachbeobachtungsphase Datenschnitte: 17. Februar 2020[c] 30. Juni 2020[d]	49 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Österreich, Schweiz, Spanien, USA) 07/2017 – laufend	Primärer Endpunkt: ORR anhand Bewertung durch zentrales Review-Komitee Sekundäre Endpunkte: ORR anhand Prüfer-bewertung, DOR, PFS, OS, DTR, CR-Rate, TTR, DCR, dDCR, patientenberichtete HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, Skindex-16, Nebenwirkungen

a: Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 48 Patienten, zum Datenschnitt 30. Juni 2020 54 Patienten mit mBCC in der Studie.
b: Patienten mit laBCC.
c: Primäre Wirksamkeitsanalyse für laBCC, Zwischenanalyse für mBCC (Wirksamkeit) und Sicherheit (laBCC und mBCC)
d: Zusätzliche Wirksamkeitsanalyse für laBCC, basierend auf dem unabhängigen zentralen Review, und für mBCC, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt, und zusätzliche Sicherheitsanalyse für laBCC und mBCC

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); dDCR: Andauernde DCR (*durable DCR*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*)

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021c)

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

Studie	**Gruppe 1 (mBCC)**	**Gruppe 2 (laBCC)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
R2810-ONC-1620	Cemiplimab 350 mg q3w i.v. 5 Zyklen à 9 Wochen mit Infusionen an Tag 1, 22 ± 3 und 43 ± 3 Kontrolle an Tag 64 ± 3 anschließend 4 Zyklen à 12 Wochen mit Infusionen an Tag 1, 22 ± 3, 43 ± 3 und 63 ± 3 Kontrolle an Tag 85 ± 3		Cemiplimab wurde ambulant als intravenöse Infusion über 30 Minuten (± 10 Minuten) alle 3 Wochen verabreicht. Dosisreduktionen waren erlaubt unter Beachtung studienspezifischer Richtlinien. Patienten mit CR konnten die Cemiplimab-Behandlung nach frühestens 48 Wochen beenden.
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); mg: Milligramm; i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen Quelle: (Regeneron 2020b)			

Tabelle 4-50: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1620 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

Kategorie	**Patienten mit mBCC (N=28)**	**Patienten mit laBCC (N=84)**	**Gesamtpopulation (N=112)**
Alter (Jahre)			
MW (StD)	64,2 (12,52)	69,1 (12,84)	67,9 (12,88)
Median	65,5	70,0	68,0
Min : Max	38 : 90	42 : 89	38 : 90
Q1 : Q3	57,5 : 74,0	60,5 : 79,0	58,0 : 78,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
< 65	13 (46,4)	31 (36,9)	44 (39,3)
≥ 65	15 (53,6)	53 (63,1)	68 (60,7)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	23 (82,1)	56 (66,7)	79 (70,5)
Weiblich	5 (17,9)	28 (33,3)	33 (29,5)
Abstammung, n (%)			
Weiß	22 (78,6)	57 (67,9)	79 (70,5)
Nicht berichtet	1 (3,6)	0	1 (0,9)
Fehlend	5 (17,9)	27 (32,1)	32 (28,6)
Region, n (%)			
Nordamerika[a]	14 (50,0)	13 (15,5)	27 (24,1)
Europa[a]	14 (50,0)	71 (84,5)	85 (75,9)
Rest der Welt	0	0	0

Kategorie	Patienten mit mBCC (N=28)	Patienten mit laBCC (N=84)	Gesamtpopulation (N=112)
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)			
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	23 (82,1)	56 (66,7)	79 (70,5)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	1 (1,2)	1 (0,9)
Fehlend	5 (17,9)	27 (32,1)	32 (28,6)
Körpergröße (cm)			
n	28	83	111
MW (StD)	172,99 (7,574)	170,13 (9,519)	170,86 (9,120)
Median	173,50	170,00	170,20
Min : Max	156,0 : 185,4	147,0 : 192,0	147,0 : 192,0
Q1 : Q3	168,80 : 178,00	163,00 : 177,00	165,00 : 178,00
Körpergewicht (kg)			
MW (StD)	78,59 (20,644)	75,70 (17,512)	76,42 (18,291)
Median	73,90	72,95	72,95
Min : Max	48,0 : 129,9	44,6 : 134,8	44,6 : 134,8
Q1 : Q3	64,45 : 88,50	64,45 : 86,50	64,45 : 87,50
BMI (kg/m^2)			
n	28	83	111
MW (StD)	26,081 (5,8792)	26,166 (5,4696)	26,144 (5,5486)
Median	25,345	24,490	24,610
Min : Max	17,63 : 42,91	17,50: 42,74	17,50 : 42,91
Q1: Q3	21,975 : 28,825	22,460: 30,300	22,280 : 29,390
ECOG-PS, n (%)			
0	16 (57,1)	51 (60,7)	67 (59,8)
1	12 (42,9)	33 (39,3)	45 (40,2)

a: Prozentangaben eigene Berechnung.

BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); Max: Maximum; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2020b)

Tabelle 4-51: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1620 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

Kategorie	Patienten mit mBCC (N=28)	Patienten mit laBCC (N=84)	Gesamt (N=112)
Art der HHI-Therapie vor Studienbeginn, n (%)			
Vismodegib	28 (100,0)	79 (94,0)	107 (95,5)
Sonidegib	3 (10,7)	14 (16,7)	17 (15,2)
Vismodegib und Sonidegib[a]	3 (10,7)	9 (10,7)	12 (10,7)

Kategorie	**Patienten mit mBCC (N=28)**	**Patienten mit laBCC (N=84)**	**Gesamt (N=112)**
HHI-Therapien vor Studienbeginn			
MW (StD)	1,4 (0,79)	1,5 (0,75)	1,5 (0,76)
Median	1,0	1,0	1,0
Min : Max	1 : 4	1 : 5	1 : 5
Q1 : Q3	1,0 : 1,5	1,0 : 2,0	1,0 : 2,0
HHI-Therapien vor Studienbeginn, n (%)			
1	21 (75,0)	49 (58,3)	70 (62,5)
2	4 (14,3)	27 (32,1)	31 (27,7)
≥ 3	3 (10,7)	8 (9,5)	11 (9,8)
Therapiesituation bei Verabreichung einer systemischen Therapie vor Studienbeginn, n (%)			
Metastasierte Erkrankung	24 (85,7)	0	24 (21,4)
Adjuvant	2 (7,1)	9 (10,7)	11 (9,8)
Neoadjuvant	1 (3,6)	11 (13,1)	12 (10,7)
Radiochemotherapie	0	1 (1,2)	1 (0,9)
Lokal fortgeschritten	6 (21,4)	71 (84,5)	77 (68,8)
Andere	0	3 (3,6)	3 (2,7)
Therapiesituation bei Verabreichung einer HHI-Therapie vor Studienbeginn, n (%)			
Metastasierte Erkrankung	24 (85,7)	0	24 (21,4)
Adjuvant	2 (7,1)	8 (9,5)	10 (8,9)
Neoadjuvant	1 (3,6)	8 (9,5)	9 (8,0)
Radiochemotherapie	0	0	0
Lokal fortgeschritten	4 (14,3)	71 (84,5)	75 67,0)
Andere	0	2 (2,4)	2 (1,8)
Abbruchgrund der HHI-Therapie, n (%)[b]			
Krankheitsprogression	21 (75,0)	60 (71,4)	81 (72,3)
Unverträglichkeit	10 (35,7)	32 (38,1)	42 (37,5)
Nicht besser als SD nach 9 Monaten Therapie	5 (17,9)	7 (8,3)	12 (10,7)
Lokalisation Primärtumor, n (%)			
Kopf/Hals	11 (39,3)	75 (89,3)	86 (76,8)
Extremität	2 (7,1)	2 (2,4)	4 (3,6)
Rumpf	14 (50,0)	7 (8,3)	21 (18,8)
Anogenitalbereich	1 (3,6)	0	1 (0,9)
Summe der Zielläsionen zu Baseline (mm), RECIST 1.1-Kriterien[c]			
n	17	32	
MW (StD)	58,99 (53,335)	49,63 (59,687)	k.A.
Median	40,92	31,79	
Min : Max	15,9 : 228,9	10,5 : 340,9	
Q1 : Q3	33,03 : 56,33	22,01 : 56,43	

Kategorie	**Patienten mit mBCC (N=28)**	**Patienten mit laBCC (N=84)**	**Gesamt (N=112)**
Summe der Zielläsionen zu Baseline (mm^2), WHO-Kriterien[c]			
n	5	67	
MW (StD)	21041,18 (35315,54)	4052,01 (9765,48)	k.A.
Median	1802,37	1545,22	
Min : Max	638,4 : 82823,0	26,6 : 77620,8	
Q1 : Q3	1596,65 : 18345,53	522,93 : 4339,21	
Zeit zwischen Erstdiagnose und Studientherapiebeginn (Monate)			
n	28	83	111
MW (StD)	138,3 (126,91)	143,2 (123,74)	141,9 (123,98)
Median	96,5	96,9	96,9
Min : Max	12 : 424	10 : 513	10 : 513
Q1 : Q3	47,3 : 163,4	46,2 : 212,0	46,2 : 198,2
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Studientherapiebeginn (Monate)			
n	20	71	91
MW (StD)	5,22 (7,533)	7,85 (10,351)	7,27 (9,824)
Median	2,79	4,14	4,04
Min : Max	0,9 : 34,8	0,3 : 59,1	0,3 : 59,1
Q1 : Q3	1,58 : 5,47	1,71 : 11,01	1,64 : 8,54
Histologischer Subtyp, n (%)[d]			
Infiltrativ	3 (10,7)	7 (8,3)	10 (8,9)
Nodulär	4 (14,3)	21 (25,0)	25 (22,3)
Andere	20 (71,4)	56 (66,7)	76 (67,9)
Unbekannt/fehlend	1 (3,6)	0	1 (0,9)
T-Stadium zu Screening, n (%)			
TX	12 (42,9)	6 (7,1)	18 (16,1)
T1	0	11 (13,1)	11 (9,8)
T2	4 (14,3)	19 (22,6)	23 (20,5)
T3	3 (10,7)	13 (15,5)	16 (14,3)
T4	9 (32,1)	35 (41,7)	44 (39,3)
N-Stadium zu Screening, n (%)			
NX	7 (25,0)	1 (1,2)	8 (7,1)
N0	9 (32,1)	82 (97,6)	91 (81,3)
N1	8 (28,6)	0	8 (7,1)
N2	3 (10,7)	1 (1,2)	4 (3,6)
N3	1 (3,6)	0	1 (0,9)
M-Stadium zu Screening, n (%)			
MX	0	1 (1,2)	1 (0,9)
M0	4 (14,3)	83 (98,8)	87 (77,7)
M1	24 (85,7)	0	24 (21,4)
Vorherige systemische antineoplastische Therapie[e]			
n	4	10	14
MW (StD)	1,8 (1,50)	1,2 (0,63)	1,4 (0,93)
Median	1,0	1,0	1,0
Min : Max	1 : 4	1 : 3	1 : 4
Q1 : Q3	1,0 : 2,5	1,0 : 1,0	1,0 : 1,0

Kategorie	Patienten mit mBCC (N=28)	Patienten mit laBCC (N=84)	Gesamt (N=112)
Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%)[e]			
0	24 (85,7)	74 (88,1)	98 (87,5)
1	3 (10,7)	9 (10,7)	12 (10,7)
2	0	0	0
3	0	1 (1,2)	1 (0,9)
4	1 (3,6)	0	1 (0,9)
Vorherige tumorbedingte Operationen[f]			
n	23	70	93
MW (StD)	3,5 (1,59)	4,7 (6,32)	4,4 (5,55)
Median	3,0	3,0	3,0
Min : Max	1 : 7	1 : 43	1 : 43
Q1 : Q3	2,0 : 5,0	1,0 : 6,0	2,0 : 5,0
Vorherige tumorbedingte Operationen, n (%)[f]			
0	5 (17,9)	14 (16,7)	19 (17,0)
1	1 (3,6)	22 (26,2)	23 (20,5)
2	7 (25,0)	10 (11,9)	17 (15,2)
3	4 (14,3)	9 (10,7)	13 (11,6)
> 3	11 (39,3)	29 (34,5)	40 (35,7)
Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie[g]			
n	17	42	59
MW (StD)	1,4 (0,79)	1,5 (0,99)	1,5 (0,94)
Median	1,0	1,0	1,0
Min : Max	1 : 4	1 : 6	1 : 6
Q1 : Q3	1,0 : 1,0	1,0 : 2,0	1,0 : 2,0
Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie, n (%)[g]			
0	11 (39,3)	42 (50,0)	53 (47,3)
1	13 (46,4)	27 (32,1)	40 (35,7)
2	3 (10,7)	11 (13,1)	14 (12,5)
3	0	2 (2,4)	2 (1,8)
> 3	1 (3,6)	2 (2,4)	3 (2,7)

a: Als separate Therapielinien verabreicht.
b: Mehr als ein Abbruchgrund pro Patient möglich.
c: Bewertung durch unabhängiges zentrales Review-Komitee
d: Zentrale pathologische Bewertung.
e: Ohne HHI-Therapie
f: Mehr als eine Operation pro Patient möglich.
g: Mehr als eine Strahlentherapie pro Patient möglich.

FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; k.A.: Keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); Max: Maximum; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); StD: Standardabweichung (*standard deviation*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021b)

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

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

Studie R2810-ONC-1620

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch gesicherter Diagnose eines invasiven BCC (metastasiert oder lokal fortgeschritten) und mindestens einer messbaren Läsion zu Studienbeginn. Cemiplimab wird Patienten verabreicht, die zuvor mit HHI behandelt wurden und unter dieser Therapie entweder eine Krankheitsprogression entwickelten oder eine Unverträglichkeit gegenüber HHI zeigten.

Es wurden insgesamt 138 Patienten in die Studie aufgenommen, 54 (39,1 %) mit mBCC (Gruppe 1) und 84 (60,9 %) mit laBCC (Gruppe 2). Ein Datenschnitt für die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten im FAS mit laBCC war 57 Wochen nach Behandlungsbeginn des zuletzt aufgenommenen Patienten geplant. Dieser Datenschnitt erfolgte am 17. Februar 2020. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 132 Patienten in der Studie, 48 in Gruppe 1 und 84 in Gruppe 2. Für diejenigen Patienten mit mBCC, die zum Zeitpunkt des Rekrutierungsendes der Patienten mit laBCC (07. Januar 2019) bereits in der Studie waren und somit zum Datenschnitt 17. Februar 2020 eine wenigstens 57-wöchige Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase absolviert hatten (N=28), fand eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit statt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich insgesamt noch 32 Patienten in der Behandlungsphase, davon 19 (22,6 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (27,1 %) von 48 Patienten in Gruppe 1 mit mBCC.

Zum 30. Juni 2020 erfolgte ein weiterer Datenschnitt für eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse der Patienten mit laBCC, basierend auf dem unabhängigen zentralen Review, und für mBCC, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Des Weiteren wurde eine Sicherheitsanalyse sowohl für die Patienten mit laBCC als auch mit mBCC durchgeführt. Diese Sicherheitsanalyse fand für alle aufgenommenen Patienten mit mBCC (N=54) und laBCC (N=84) statt. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt noch 21 Patienten in der Behandlungsphase, davon acht (9,5 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (24,1 %) von 54 Patienten in Gruppe 1 mit mBCC.

Weitere 32 Patienten (28 mit laBCC und vier mit mBCC) befanden sich in der Nachbeobachtungsphase.

Zur Herleitung des Zusatznutzens werden im Rahmen dieses Nutzendossiers die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation (Patienten mit mBCC und laBCC) zum präspezifizierten Datenschnitt 17. Februar 2020 dargestellt. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Juni 2020 werden nicht zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Sie befinden sich in Anhang 4-G.

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten im FAS 68 Jahre, 60,7 % waren 65 Jahre oder älter. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren männlich (70,5 %). Die Hautfarbe aller Patienten, für die dieses Merkmal berichtet wurde (70,5 %), war weiß. Über die Hälfte der Patienten (59,8 %) zeigte keine Einschränkungen des ECOG-PS, bei den übrigen 40,2 % lag der ECOG-PS bei 1 (Tabelle 4-50). Der Primärtumor war bei der Mehrheit der Patienten (76,8 %) im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Gemäß Einschlusskriterien hatten alle Patienten mindestens eine HHI-Therapie abgeschlossen. Über die Hälfte der Patienten (62,5 %) erhielten eine, knapp ein Drittel (27,7 %) zwei und einige (9,8 %) sogar drei oder mehr HHI-Therapielinien. Die meisten Patienten (95,5 %) bekamen Vismodegib. Als Abbruchgründe der HHI-Therapie wurden Krankheitsprogression bei 72,3 %, Unverträglichkeit bei 37,5 % und kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung nach neun Monaten Therapie bei 10,7 % der Patienten angegeben. Die meisten Patienten (87,5 %) hatten außer den HHI keine weitere systemische antineoplastische Vortherapie erhalten. Lediglich 12 Patienten (10,7 %) waren mit einer und jeweils ein Patient (0,9 %) mit drei bzw. vier zusätzlichen systemischen antineoplastischen Therapien vorbehandelt. Tumorbedingte Operationen vor Studienbeginn wurden für 93 Patienten (83,0 %) berichtet. Die mediane Anzahl der Operationen lag bei 3,0. Darüber hinaus war etwa die Hälfte der Patienten mit einer Strahlentherapie vorbehandelt (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten im FAS bei 45,8 Wochen. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden abschließend von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die ORR, (CR oder PR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten DOR, PFS, DCR sowie OS. Dreißig Patienten (26,8 %) verzeichneten ein objektives Ansprechen in Form einer CR oder PR, die CR-Rate lag bei 4,5 %. Die mediane DOR wurde von den 30 Patienten mit CR oder PR nicht erreicht. Aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patienten (22/30) konnte die mediane DOR noch nicht mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden. Der Anteil an Patienten mit einer DOR von mindestens 20 Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 56,1 % geschätzt. Der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median des PFS betrug 13,1 Monate mit einem Anteil an zensierten Patienten von 50,9 %. Die DCR lag bei 76,8 %. Für das OS wurde der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median bei 25,7 Monaten erreicht. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 84,8 % (Regeneron 2021b).

Zur Beurteilung der HRQoL wurden der EORTC QLQ-C30 und der Skindex-16 herangezogen. Die Rücklaufquoten lagen bei beiden Fragebögen zu Baseline und bis einschließlich Zyklus 8 für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten berechnet werden konnte, bei über 70 % (Regeneron 2021b).

Der patientenrelevante Endpunkt „Nebenwirkungen“ wurde auf Basis des Safety Analysis Sets (SAF) ausgewertet, das zum Zeitpunkt des Datenschnitts 17. Februar 2020 132 Patienten umfasste. Der Anteil der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn lag bei 94,7 % (Regeneron 2020b). Das Sicherheitsprofil von Cemiplimab entspricht den Erwartungen für einen PD-1-Inhibitor, auch unter Berücksichtigung der älteren Patientenpopulation. Es gibt weder neue Erkenntnisse zur Sicherheit noch größere Bedenken (EMA 2021).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie R2810-ONC-1620 wird ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, davon in acht Ländern in Europa und zwei Ländern in Nordamerika. Der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem BCC aus Deutschland lag im FAS bei 19,6 %. Insgesamt zeigten die Patienten die im Versorgungsalltag bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC charakteristischen Eigenschaften: Sie waren älter (das mediane Alter betrug 68 Jahre), häufiger männlichen Geschlechts (70,5 %) und hellhäutig (≥ 70,5 %). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

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 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1620	---[a]	---[a]	nein	nein	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie R2810-ONC-1620 entfällt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen waren entweder prospektiv im SAP definiert oder erfolgten post-hoc entsprechend den Vorgaben des G-BA. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
R2810-ONC-1620	OS	ORR DOR CR-Rate DCR PFS DTR EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	EORTC QLQ-C30 (Funktion / globaler Gesundheitsstatus/QoL) Skindex-16	UE gesamt SUE Schwere UE[a] Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse

a: Schwere UE entsprechen CTCAE Grad ≥ 3

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*);
DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); DTR. Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.2.3.3.1 Endpunkt 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 4-54: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten. Berechnung der OS-Dauer: Zeit bis zum Ereignis (Tag) bzw. zur Zensierung minus Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation plus 1. Die Ergebnisdarstellung erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS, das alle aufgenommenen Patienten umfasste. Neben medianem OS wurde die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit zu bestimmten Zeitpunkten über einen Zeitraum von vier bis 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI abgebildet.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*)	

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-56: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**
OS	
Ereignis, n (%)	17 (15,2)
Zensiert, n (%)	95 (84,8)
Median, Monate [95 %-KI][a]	25,7 [25,7; NC]
Überlebensrate, % [95 %-KI][a]	
4 Monate	98,2 [93,0; 99,6]
6 Monate	98,2 [93,0; 99,6]
8 Monate	95,3 [89,1; 98,0]
12 Monate	92,3 [85,3; 96,1]
16 Monate	87,8 [79,4; 92,9]
20 Monate	82,0 [70,9; 89,1]
24 Monate	78,2 [64,6; 87,1]

a: Kaplan-Meier-Schätzer

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten bei 45,8 Wochen (2,1 bis 94,0 Wochen). Zu diesem Zeitpunkt hatten 16 Patienten (12,1 %) die Behandlung abgeschlossen, 84 Patienten (63,6 %) die Behandlung abgebrochen, und 32 Patienten (24,2 %) befanden sich noch in der Behandlungsphase (Regeneron 2020b, 2020c). Die mediane Überlebenszeit zum Datenschnitt betrug 25,7 Monate (95 %-KI [25,7; NC]). Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Siebzehn Patienten (15,2 %) waren bis zu diesem Zeitpunkt verstorben. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit von Baseline bis 12 Monate nach Behandlungsbeginn betrug 92,3 % (95 %-KI [85,3; 96,5]1]). Nach Für 24 Monaten lag sie noch bei 78,2 % (95 %-KI [64,6; 87,1]) (Tabelle 4-56).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-5 dargestellt.

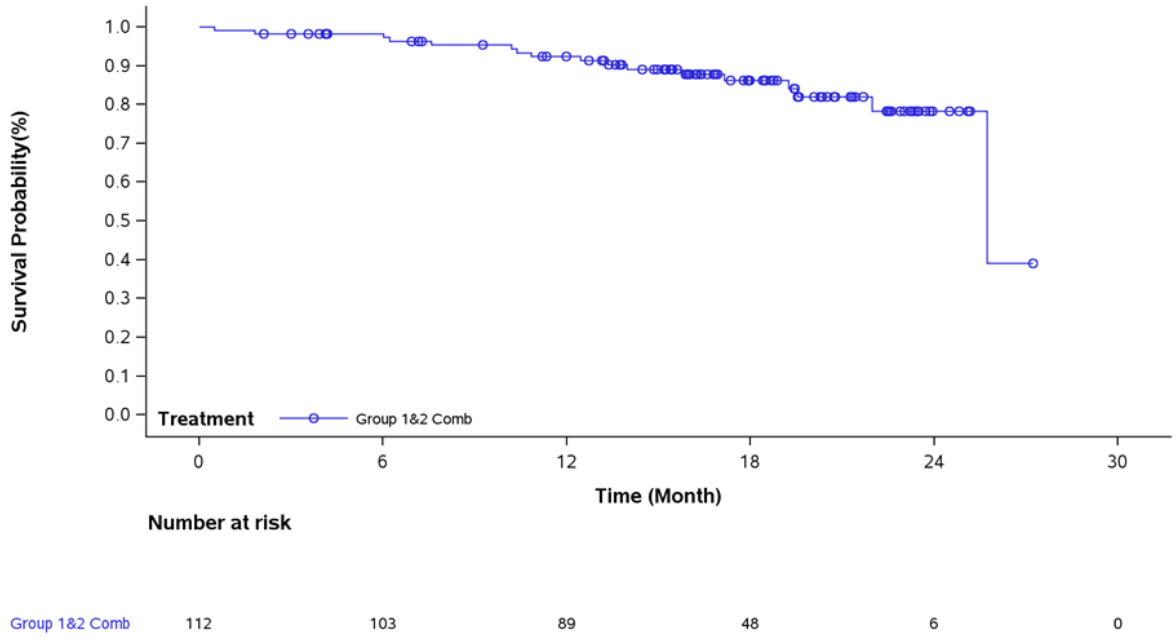


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*)
Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

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

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Tumoransprechen – 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 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	Der Endpunkt Tumoransprechen wird über die ORR, die CR-Rate und die DCR dargestellt. Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee. Die Bestimmung des klinischen Ansprechens basierte auf zweidimensionalen medizinischen Digitalfotografien nach WHO-Kriterien. Tiefe invasive Tumorläsionen wurden zusätzlich hinsichtlich des radiologischen Ansprechens der Patienten anhand bildgebender Verfahren, z. B. MRT oder CT, mittels RECIST 1.1-Kriterien beurteilt. Klinisches und radiologisches Ansprechen wurden als sogenanntes Komposit-Ansprechen von einem ICRC bewertet. Die Bestimmung der ORR basierte für alle Patienten auf den Kriterien des Komposit-Ansprechens. Die zunächst von einem IPRC begutachteten Digitalfotografien sowie die von einem IRRC begutachteten radiologischen Scans wurden einem ICRC zusammen mit gekürzten Patientenprofilen und Pathologieberichten zur finalen Bewertung der ORR zur Verfügung gestellt. <u>ORR</u> ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR. Dabei musste das Erreichen einer CR oder PR durch zwei aufeinanderfolgende Messungen mit einem Abstand von mindestens vier Wochen zueinander bestätigt werden <u>CR-Rate</u> CR-Rate wurde definiert als Anteil der Patienten, deren BOR einem kompletten Ansprechen entsprach. Das Erreichen einer CR musste durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt werden. Eine CR erforderte darüber hinaus den Nachweis mittels Tumorbiopsie. <u>DCR</u> DCR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR oder SD oder, bei Patienten ohne messbare Läsion, Non-CR/Non-PD. Zum Erreichen einer SD mussten die SD-Kriterien wenigstens einmal mindestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfüllt sein. In die statistische Auswertung des Endpunkts Tumoransprechen wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten einbezogen (FAS). Die Analyse basierte auf zweiseitigen 95 % exakten binomialen KI nach der Clopper-Pearson-Methode.

BOR: Bestes Gesamtansprechen (*best overall response*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); IPRC: Unabhängiges Fotografisches Review-Komitee (*Independent Photographic Review Committee*); IRRC: Unabhängiges Radiologisches Review-Komitee (*Independent Radiologic Review Committee*); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-59: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)
ORR (CR+PR)[a] n (%) [95 %-KI][b]	30 (26,8) [18,86; 35,98]
CR-Rate n (%) [95 %-KI][b]	5 (4,5) [1,47; 10,11]
PR-Rate n (%)[95 %-KI][b]	25 (22,3) [15,00; 31,16][c]
DCR (CR+PR+SD[d]+Non-CR/Non-PD[e]) n (%) [95 %-KI][b]	86 (76,8) [67,86; 84,24]
a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen. b: Exaktes Clopper-Pearson-KI. c: KI eigene Berechnung. d: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation. e: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung. BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective*	

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)
response rate); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*) Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 zeigten 30 Patienten (26,8 %) ein zumindest partielles Ansprechen und erreichten somit den primären Endpunkt objektives Ansprechen. Bei fünf Patienten (4,5 %) wurde eine komplette Remission beobachtet. Eine Krankheitskontrollrate ohne Krankheitsprogression wurde für 86 Patienten (76,8 %) berichtet (Tabelle 4-59).

Für zwei Patienten mit laBCC und stabiler Erkrankung zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde anschließend im unabhängigen zentralen Review ein partielles Ansprechen bestätigt. Um die Berücksichtigung der dadurch erzielten prozentualen Verbesserung der objektiven Ansprechrate in der Fachinformation zu ermöglichen, führte der pharmazeutische Unternehmer zum 30. Juni 2020 einen zusätzlichen Datenschnitt durch. Dieser Datenschnitt ließ für einen dritten Patienten mit laBCC und stabiler Erkrankung zum Datenschnitt 17. Februar 2020 ein bestätigtes komplettes Ansprechen erkennen. Die nachfolgende Tabelle stellt den im unabhängigen zentralen Review bewerteten Endpunkt Tumoransprechen für die Patienten mit laBCC zu denm Datenschnitten 17. Februar 2020 und 30. Juni 2020 dar . Ergänzend werden die Ergebnisse des Tumoransprechens für die Patienten mit mBCC abgebildet. Die Bewertung zum Datenschnitt 17. Februar 2020 erfolgte wie bei Patienten mit laBCC durch das unabhängige zentrale Review, während die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Juni 2020 prüferbewertet waren (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Tumoransprechen der Patienten mit BCC aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Datenschnitt 17. Februar 2020	Datenschnitt 30. Juni 2020
	Patienten mit laBCC[a] (N = 84)	
ORR (CR+PR)[b] n (%) [95 %-KI][c]	24 (28,6) [19,2; 39,5]	27 (32,1) [22,4; 43,2]
CR-Rate n (%) [95 %-KI][c]	5 (6,0) [2,0; 13,3]	6 (7,1) [2,7; 14,9]
PR-Rate n (%) [95 %-KI][c]	19 (22,6) [14,2; 33,0][d]	21 (25,0) [16,2; 35,6][d]
DCR (CR+PR+SD[e]+Non-CR/Non-PD[f]) n (%) [95 %-KI][b]	67 (79,8) [69,6; 87,7]	67 (79,8) [69,6; 87,8]

Endpunkt	**Datenschnitt 17. Februar 2020**	**Datenschnitt 30. Juni 2020**
	Patienten mit mBCC[a] (N = 28)	**Patienten mit mBCC[g] (N = 35)**
ORR (CR+PR)[b] n (%) [95 %-KI][c]	6 (21,4) [8,30; 40,95]	10 (28,6) [14,6; 46,3]
CR-Rate n (%) [95 %-KI][c]	0 (0,0) [0,00; 12.34]	1 (2,9) [0,1; 14,9]
PR-Rate n (%) [95 %-KI][c]	6 (21,4) [27,5; 33,3][d]	9 (25,7) [12,5; 43,3][d]
DCR (CR+PR+SD[e]+Non-CR/Non-PD[f]) n (%) [95 %-KI][b]	19 (67,9) [47,65; 84,12]	24 (68,6) [50,7; 83,1]

a: Bewertung des Tumoransprechens durch das unabhängige zentrale Review
b: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
c: Exaktes Clopper-Pearson-KI.
d: KI eigene Berechnung.
e: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.
f: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung.
g: Bewertung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); FAS: Full Analysis Set; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: Metastasiertes Basalkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021d)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.3 Endpunkt 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen in Form eines CR oder PR (je nachdem, was zuerst eintrat) und dem Beginn eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee. Berechnung der DOR: Datum des Ereignisses / der Zensierung minus Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation plus 1. In die statistische Auswertung des Endpunkts DOR wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten einbezogen (FAS). Die DOR wird für alle Patienten mit einem objektiven Ansprechen (CR oder PR) bestimmt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianer DOR wurde die geschätzte Ansprechdauer für ausgewählte Zeitpunkte zwischen vier und 20 Monaten, einschließlich 95 %-KI ermittelt. Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der beobachteten DOR in Monaten mit Minimum und Maximum sowie des Anteils der Patienten mit einer DOR von vier bis 24 Monaten.
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen (*partial response*)	

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-63: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC und objektivem Ansprechen[a] (N=30)**
DOR (CR oder PR)	
n	30
Ereignis, n (%)[c]	8 (26,7)
Zensiert, n (%)[c]	22 (73,3)
Median, Monate [95 %-KI][b]	NC [15,5; NC]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI][b]	
4 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
6 Monate	92,9 [74,3; 98,2]
8 Monate	92,9 [74,3; 98,2]
12 Monate	80,2 [58,6; 91,3]
16 Monate	67,3 [41,8; 83,5]
20 Monate	56,1 [26,8; 77,5]
24 Monate	NC [NC; NC]

a: Patienten mit CR oder PR
b: Kaplan-Meier-Schätzer.
c: Ereignis umfasst PD oder Tod, Prozentangaben bezogen auf Patienten mit CR oder PR.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*)
Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Der geschätzte Anteil der Patienten ohne Ereignis lag 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei 80,2 % (95 %-KI [58,6; 91,3]) und 20 Monate nach Behandlungsbeginn bei 56,1 % (95 %-KI [26,8; 77,5]) (Tabelle 4-63).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-6 dargestellt.

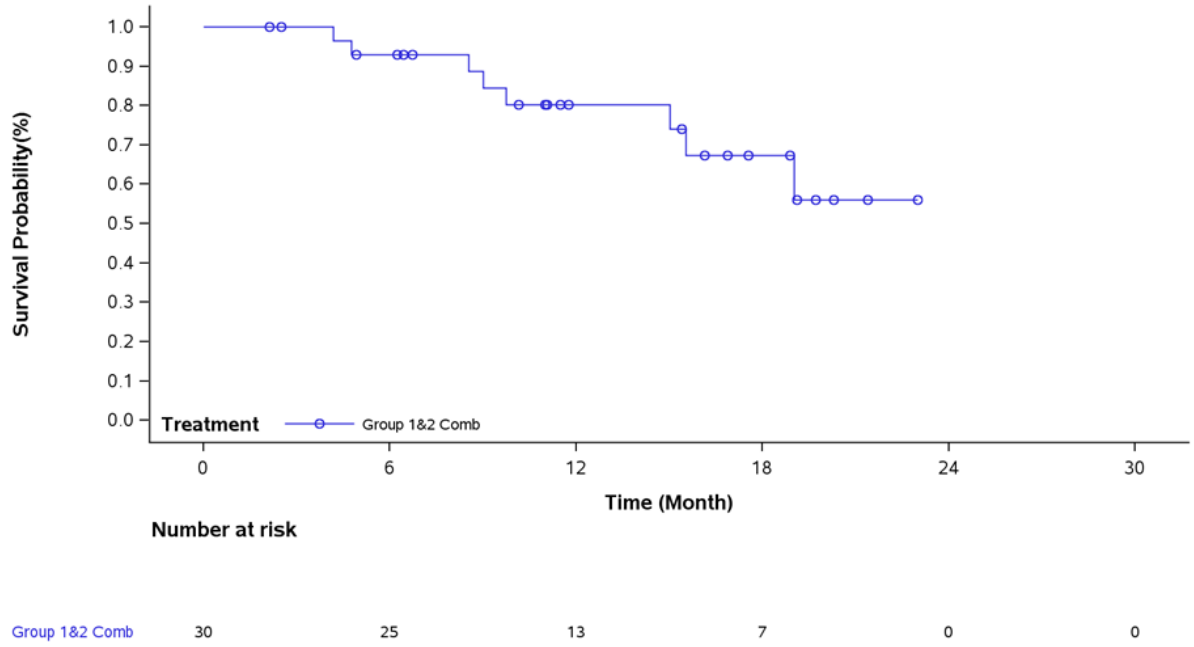


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set
Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt DOR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt 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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und dem Beginn eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumorprogression oder Tod vor Initiierung einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum letzten Zeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. Patienten ohne auswertbare Tumorbeurteilung nach Baseline, die noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation zensiert. Die Bewertung des PFS erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee. Berechnung der PFS-Dauer: Datum des Ereignisses / der Zensierung minus Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation plus 1. Die Ergebnisdarstellung erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS, das alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Neben medianer PFS-Dauer wurde die geschätzte Progressionsfreiheit zu bestimmten Zeitpunkten über einen Zeitraum von vier bis 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI abgebildet.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*)	

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-66: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**
PFS	
Ereignis, n (%)	55 (49,1)
Zensiert, n (%)	57 (50,9)
Median, Monate [95 %-KI][a]	13,1 [8,3; 21,3]
Geschätzter Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI][a]	
4 Monate	80,6 [71,6; 87,1]
6 Monate	71,7 [61,8; 79,4]
8 Monate	65,5 [55.4; 73,9]
12 Monate	54,7 [44,4; 64,0]
16 Monate	46,0 [35,2; 56,1]
20 Monate	40,2 [28,4; 51,8]
24 Monate	32,0 [18,8; 46,0]

a: Kaplan-Meier-Schätzer

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Bis zum Datenschnitt 17. Februar 2020 waren bei 55 Patienten (49,1 %) Ereignisse aufgetreten. Das PFS betrug im Median 13,1 Monate. Zwölf Monate nach Behandlungsbeginn lag der geschätzte Anteil der Patienten ohne Krankheitsprogression bei 54,7 % (95 %-KI [44,4; 64,0]) und nach weiteren 12 Monaten bei 32,0 % (95 %-KI [18,8; 46,0]) (Tabelle 4-66).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der folgenden Abbildung 4-7 dargestellt.

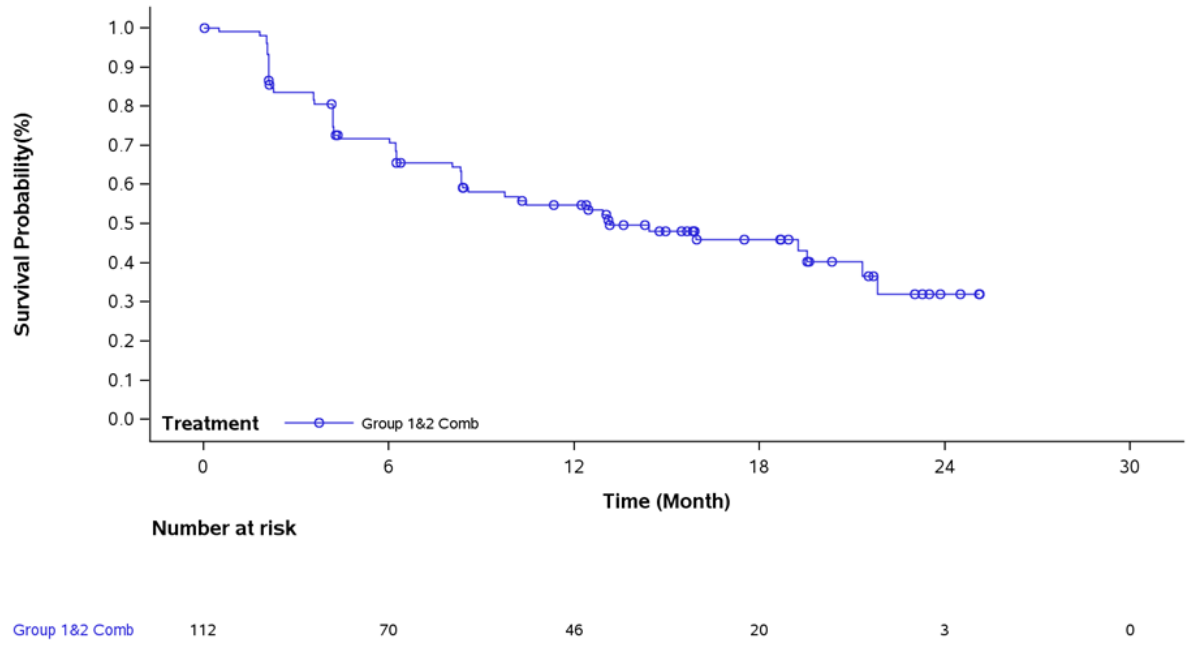


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*)
Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Tiefe des Tumoransprechens (DTR) – 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 4-67: Operationalisierung des Endpunkts DTR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	DTR wurde über die Dimension äußerlich sichtbarer Tumorläsionen, den Ulzerationsgrad (bei Patienten mit ausgeprägten Ulzerationen zu Baseline) sowie das Auftreten neuer Läsionen mittels medizinischer Digitalfotografie erfasst. Die Bewertung der Tumorantwort basierte auf den nachfolgend gelisteten Kriterien. <u>Patienten mit laBCC</u>: Tumorantwort — Beurteilungskriterium *Äußerlich sichtbare Tumorläsion* Sichtbare CR • Verschwinden aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen

Studie	Operationalisierung
	• Bestätigung durch histologische Tumorbiopsien Sichtbare PR • ≥ 50 % Rückgang der Tumorgröße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) der Zielläsionen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen Sichtbare SD • Kein Zutreffen der Kriterien für sichtbare CR, PR oder PD Sichtbare PD • ≥ 25 % Anstieg der Tumorgröße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) der Zielläsionen • In Ausnahmefällen: eindeutige Progression einer Nicht-Zielläsion *Neu aufgetretene kutane Läsionen* Klinische PD • Größe ≥ 10 mm (Produkt aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) • eindeutige Identifikation als neue Tumorläsion seit Baseline *Ulzerationen* CR • Re-Epithelialisierung der gesamten Ulzerationsfläche der Zielläsion/en zu Baseline über mindestens vier Wochen PR • Keine Kriterien definiert SD • Kein Zutreffen der Kriterien für CR oder PD PD • Eindeutig neue Ulzeration der Zielläsion/en • keine erkennbare Heilung über mindestens zwei Wochen <u>Patienten mit mBCC:</u> Tumorantwort Beurteilungskriterium *Zielläsionen* CR • Verschwinden aller Zielläsionen • Rückgang aller pathologischen Lymphknoten auf < 10 mm auf der kurzen Achse PR • ≥ 30 % Rückgang des Summendurchmessers der Zielläsionen gegenüber Baseline PD • Auftreten ≥ 1 neuen Läsion auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • ≥ 20 % Anstieg des Summendurchmessers der Zielläsionen • ≥ 5 mm Anstieg des Summendurchmessers SD Auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • kein ausreichender Rückgang für PR • kein ausreichender Anstieg für PD *Nicht-Zielläsionen* CR • Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen • Normalisierung aller Tumormarker • alle Lymphknoten nicht-pathologisch (< 10 mm auf der kurzen Achse) Nicht-CR / Nicht-PD • Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen • Persistenz der Tumormarker oberhalb des Normbereichs PD • Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen • eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen Die Bewertung der DTR erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Review nach den WHO-Kriterien. Zunächst wurden die Digitalfotografien durch ein IPRC ausgewertet, ein ICRC nahm die finale Beurteilung der prozentualen BOR-Veränderung vor. Bei Patienten mit mBCC konnten die Tumorbeurteilungen zusätzlich anhand bildgebender

Studie	Operationalisierung
	Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien oder nach den Kriterien des Komposit-Ansprechens erfolgen. In die statistische Auswertung des Endpunkts DTR wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die wenigstens eine auswertbare Tumorbewertung mittels Digitalfotografie nach Behandlungsbeginn verfügbar war. Die DTR wurde als prozentuale Veränderung der Tumorgröße der Zielläsionen im Studienverlauf gegenüber Baseline bestimmt, mittels Waterfall Plots und Spider Plots abgebildet und mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst.
BOR: Bestes Gesamtansprechen (*best overall response*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); IPCR: Unabhängiges Fotografisches Review-Komitee *(Independent Photographic Review Committee*); KI: Konfidenzintervall; mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)	

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tiefe des Tumoransprechens (DTR) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DTR entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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.

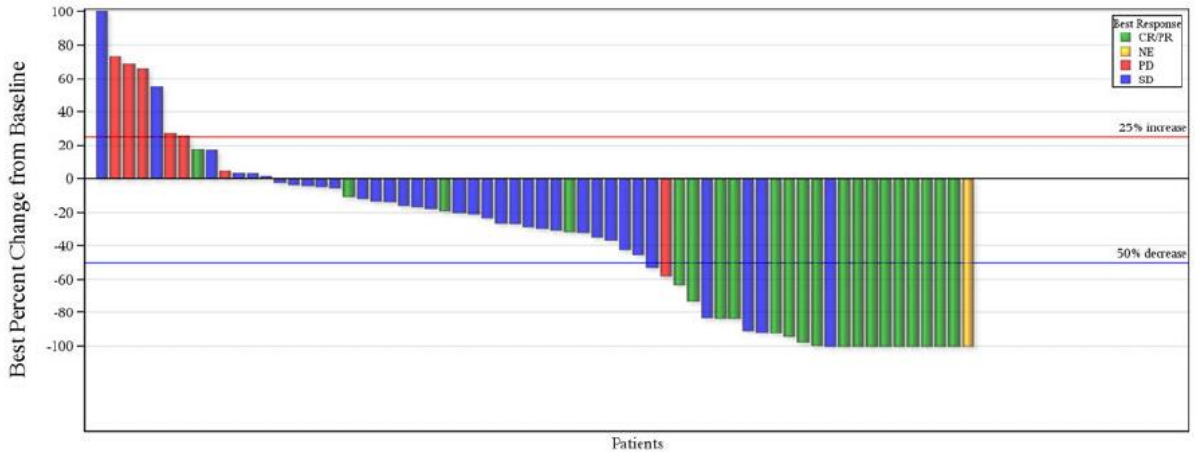


Abbildung 4-8: Waterfall Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (laBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); NE: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)

Quelle: (Regeneron 2020b)

Abbildung 4-8 stellt die Ergebnisse der mittels zweidimensionaler medizinischer Digitalfotografie nach den WHO-Kriterien seitens des ICRC bewerteten besten prozentualen Veränderung der Zielläsionen gegenüber Baseline für 64 der 84 Patienten mit laBCC dar. Für die übrigen 20 Patienten lagen keine auswertbaren digitalfotografischen Tumorbeurteilungen nach Behandlungsbeginn vor. Vier Patienten, die in der Digitalfotografie keine mindestens 50 %ige Reduktion der Zielläsionen zeigten (grüne Säulen), wurden vom ICRC aufgrund der radiologischen Ergebnisse als komplette oder partielle Responder eingestuft. Im Gegensatz dazu bewertete das ICRC nach Prüfung aller verfügbaren Daten das beste Gesamtansprechen bei fünf Patienten als stabile Erkrankung (blaue Säulen) und bei einem Patienten als Krankheitsprogression (rote Säule) trotz Erreichens einer mindestens 50%igen Reduktion der Zielläsionen in der Digitalfotografie. Ein Patient mit 100%iger Reduktion der Zielläsionen (gelbe Säule) wurde vom ICRC nach Prüfung aller verfügbaren Ergebnisse hinsichtlich des besten Gesamtansprechens als nicht auswertbar eingestuft (Regeneron 2020b).

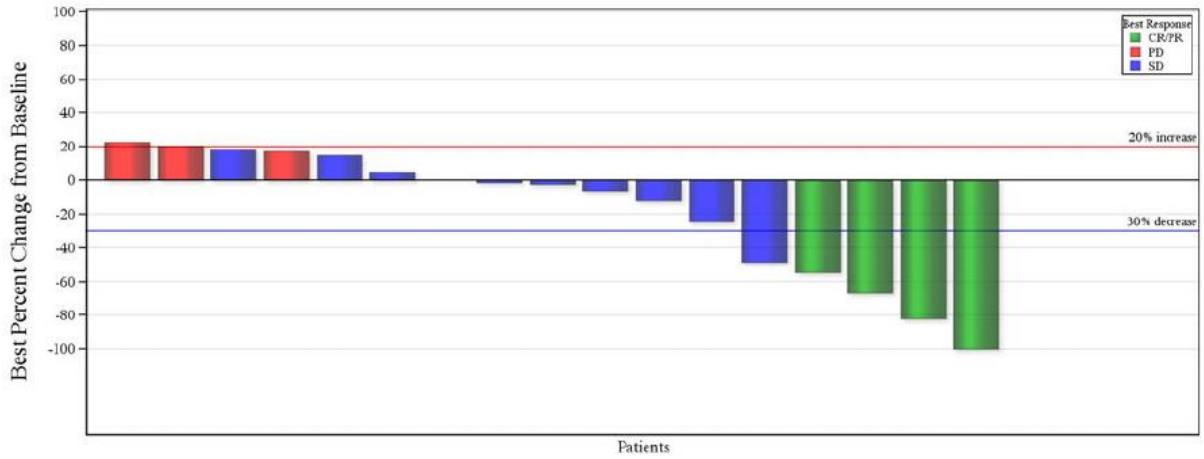


Abbildung 4-9: Waterfall Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*);
PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)
Quelle: (Regeneron 2020b)

Abbildung 4-9 stellt die Ergebnisse der besten prozentualen Veränderung der Zielläsionen gegenüber Baseline für 17 Patienten mit mBCC gemäß Beurteilung durch das ICRC dar. Die Tumorbeurteilungen erfolgten mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien, mittels zweidimensionaler medizinischer Digitalfotografie nach den WHO-Kriterien oder wurden nach den Kriterien des Komposit-Ansprechen zusammengefasst. Bei einem Patienten (blaue Säule) wurde das beste Gesamtansprechen vom ICRC nach Auswertung der Digitalfotografien trotz Reduktion der Zielläsionen um mehr als 30 % als stabile Erkrankung eingestuft (Regeneron 2020b).

Die Spider Plots der 64 Patienten mit laBCC und der 17 Patienten mit mBCC sind den nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen (Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11).

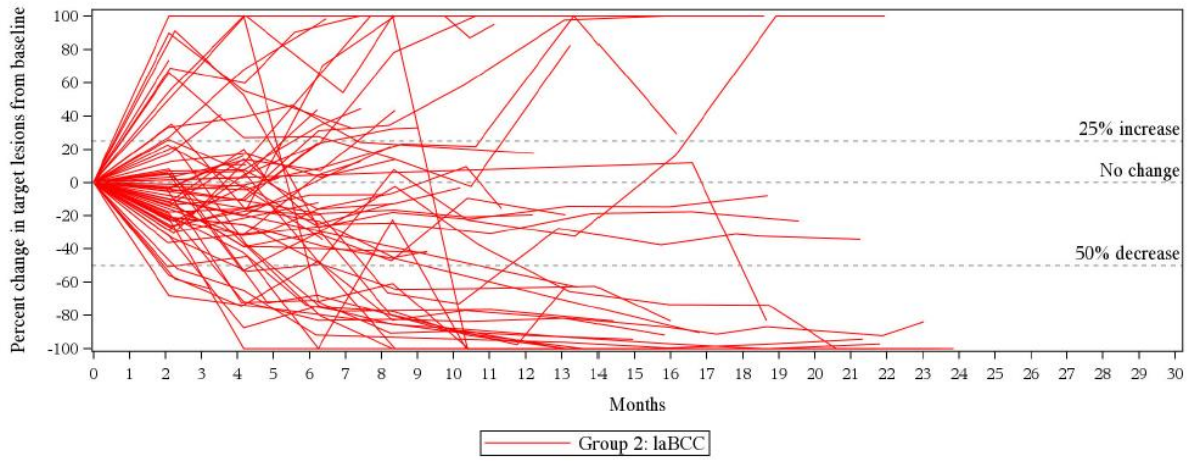


Abbildung 4-10: Spider Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (laBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*)

Quelle: (Regeneron 2020b)

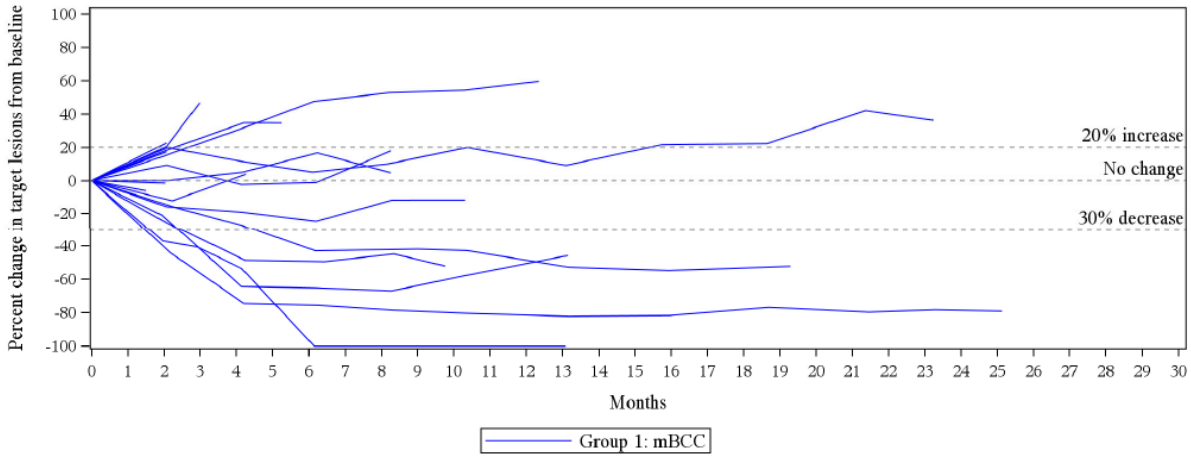


Abbildung 4-11: Spider Plot für den Endpunkt DTR gemäß ICRC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mBCC; FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); FAS: Full Analysis Set; ICRC: Unabhängiges Komposit-Review-Komitee (*Independent Composite Review Committee*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*)

Quelle: (Regeneron 2020b)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Änderung gegenüber Baseline der Tiefe des Tumoransprechens (DTR) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Absolute Änderung			Prozentuale Änderung
	Patienten mit laBCC (N = 84)	Patienten mit mBCC (N = 28)	Patienten mit BCC (N = 112)	Patienten mit BCC (N = 112)
Größe der Tumorläsion/en (mm)				
Baseline				
n	41	27	68	68
MW (StD)	52,4 (45,14)	66,0 (82,35)	57,8 (62,40	57,8 (62,40)
Median (Min : Max)	39,0 (12 : 266)	43,0 (10 : 333)	41,1 (10 : 333)	41,1 (10 : 333)
Zyklus 1, Tag 64				
n	34	25	59	59
MW (StD)	48,4 (50,47)	58,8 (77,18)	52,8 (62,78)	52,8 (62,78)
Median (Min : Max)	33,1 (0 : 290)	32,0 (7 : 342)	33,0 (0 : 342)	33,0 (0 : 342)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-5,1 (11,52)	-2,0 (12,05)	-3,8 (11,75)	-7,3 (22,17)
[95 %-KI]	[-9,1; -1,1]	[-7,0; 3,0]	[-6,9; -0,7]	[-13,0; -1,5]
Median (Min : Max)	-1,6 (-48 : 24)	0,0 (-30 : 18)	-0,7 (-48 : 24)	-2,3 (-100 : 39)
Zyklus 2, Tag 64				
n	31	19	50	50
MW (StD)	46,8 (53,08)	50,3 (83,02)	48,1 (65,27)	48,1 (65,27)
Median (Min : Max)	30,0 (0 :290)	24,0 (5 : 366)	29,0 (0 : 366)	29,0 (0 : 366)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-8,4 (15,20)	-4,0 (14,04)	-6,7 (14,78)	-17,1 (26,37)
[95 %-KI]	[-14,0; -2,8]	[-10,8; 2,8]	[-10,9; -2,5]	[-24,6; -9,6]
Median (Min : Max)	-6,0 (-50 : 24)	-3,0 (-30; 33)	-5,0 (-50 : 33)	-11,4 (-100 : 27)
Zyklus 3, Tag 64				
n	28	17	45	45
MW (StD)	41,9 (49,02)	43,4 (85,88)	42,5 (64,47)	42,5 (64,47)
Median (Min : Max)	29,0 (0 : 253)	25,0 (0 : 372)	25,0 (0 : 372)	25,0 (0 : 372)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-11,9 (15,23)	-6,1 (15,86)	-9,7 (15,55)	-22,2 (30,77)
[95 %-KI]	[-17,8; -6,0]	[-14,3; 2,0]	[-14,4; -5,0]	[-31,5; -13,0]
Median (Min : Max)	-8,4 (-50 : 18)	-6,0 (-27 : 39)	-6,7 (-50 : 39)	-21,8 (-100 : 40)

Endpunkt	Absolute Änderung			Prozentuale Änderung
	Patienten mit laBCC (N = 84)	**Patienten mit mBCC (N = 28)**	**Patienten mit BCC (N = 112)**	**Patienten mit BCC (N = 112)**
Zyklus 4, Tag 64				
n	25	14	39	39
MW (StD)	43,0 (53,38)	25,7 (18,48)	36,8 (44,57)	36,8 (44,57)
Median (Min : Max)	28,0 (0 : 263)	24,0 (0 : 46)	25,0 (0 : 263)	25,0 (0 : 263)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-14,4 (17,58)	-8,8 (14,72)	-12,4 (16,64(	-27,8 (38,46)
[95 %-KI]	[-21,7; -7,2]	[-17,3; -0,3]	[-17,8; -7,0]	[-40,3; -15,4]
Median (Min : Max)	-12,0 (-50 : 18)	-8,5 (-27 : 18)	-10,0 (-50 : 18)	-33,0 (-100 : 58)
Zyklus 5, Tag 64				
n	19	12	31	31
MW (StD)	28,6 (20,10)	26,8 (21,12)	27,9 (20,16)	27,9 (20,16)
Median (Min : Max)	24,0 (0 : 64)	26,5 (0 : 57)	25,0 (0 : 64)	25,0 (0 : 64)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-20,5 (16,31)	-8,8 (15,96)	-16,0 (16,92)	-38,2 (39,50)
[95 %-KI]	[-28,4; -12,6]	[-19,9; 1,3]	[-22,2; -9,8]	[-52,7; -23,7]
Median (Min : Max)	-19,4 (-52 : 4)	-10,0 (-27 : 20)	-13,0 (-52 : 20)	-42,5 (-100 : 65)
Zyklus 6, Tag 85				
n	16	8	24	24
MW (StD)	25,3 (20,49)	21,3 (17,50)	24,0 (19,26)	24,0 (19,26)
Median (Min : Max)	24,5 (0 : 62)	22,0 (0 : 51)	24,5 (0 : 62)	24,5 (0 : 62)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-24,0 (28,09)	-16,3 (10,83)	-21,4 (23,75)	-45,6 (36,41)
[95 %-KI]	[-38,9; -9,0]	[-25,3; -7,2]	[-31,4; -11,4]	[-60,9; -30,2]
Median (Min : Max)	-18,5 (-114 : 4)	-18,0 (-27 : 2)	-18,5 (-114 : 4)	-40,4 (-100 : 20)
Zyklus 7, Tag 85				
n	15	6	21	21
MW (StD)	24,1 (21,90)	23,5 (18,25)	24,0 (20,47)	24,0 (20,47)
Median (Min : Max)	19,0 (0 : 62)	22,5 (0 : 53)	20,0 (0 : 62)	20,0 (0 : 62)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-29,3 (29,59)	-17,3 (12,82)	-25,9 (26,16)	-48,6 (37,80)
[95 %-KI]	[-45,6; -12,9]	[-30,8; -3,9]	[-37,8; -13,9]	[-65,8; -31,4]
Median (Min : Max)	-26,0 (-114 : 4)	-24,0 (-27 : 4)	-25,0 (-114 : 4)	-43,4 (-100 : 20)

Endpunkt	Absolute Änderung			Prozentuale Änderung
	Patienten mit laBCC (N = 84)	**Patienten mit mBCC (N = 28)**	**Patienten mit BCC (N = 112)**	**Patienten mit BCC (N = 112)**
Zyklus 8, Tag 85				
n	13	5	18	18
MW (StD)	26,9 (24,26)	28,4 (16,23)	27,3 (21,86)	27,3 (21,86)
Median (Min : Max)	22,9 (0 : 68)	25,0 (11 : 54)	23,0 (0 : 68)	23,0 (0 : 68)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-27,1 (33,69)	-15,2 (13,68)	-23,8 (29,59)	-40,6 (41,33)
[95 %-KI]	[-47,5; -6,7]	[-32,2; 1,8]	[-38,5; -9,1]	[-61,2; -20,1]
Median (Min : Max)	-26,0 (-114 : 24)	-23,0 (-26 : 5)	-24,0 (-114 : 24)	-41,4 (-100 : 55)
Zyklus 9, Tag 85				
n	6	2	8	8
MW (StD)	32,4 (18,82)	36,5 (23,33)	33,4 (18,29)	33,4 (18,29)
Median (Min : Max)	35,5 (0 : 54)	36,5 (20 : 53)	35,5 (0 : 54)	35,5 (0 : 54)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	-23,0 (17,16)	-11,0 (21,21)	-20,0 (17,47)	-33,4 (39,58)
[95 %-KI]	[-41,0; -5,0]	[201,6; 179,6]	[-34,6; -5,4]	[-66,5; -0,4]
Median (Min : Max)	-31,3 (-37 : 6)	-11,0 (-26 : 4)	-28,5 (-37 : 6)	-40,5 (-100 : 30)
Behandlungsende				
n	7	9	16	16
MW (StD)	85,3 (87,47)	71,4 (128,94)	77,5 (109,44)	77,5 (109,44)
Median (Min : Max)	51,3 (15 : 254)	36,0 (0 : 412)	39,0 (0 : 412)	39,0 (0 : 412)
Änderung gegenüber Baseline				
MW (StD)	3,6 (15,70)	7,5 (29,87)	5,8 (24,05)	0,0 (39,65)
[95 %-KI]	[-10,9; 18,1]	[-15,5 ; 30,4]	[-7,0; 18,6]	[-21,1; -21,2]
Median (Min : Max)	2,0 (-12 : 37)	2,0 (-24 : 79)	2,0 (-24 : 79)	5,3 (-100 : 71)

DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); Max: Maximum; mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*);Min: Minimum; mm: Millimeter; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Für die Gesamtpopulation der Patienten mit laBCC oder mBCC mit Tumorbewertungen zu Baseline und zu den entsprechenden Behandlungszyklen zeigten sich im Studienverlauf zunehmende Reduktionen der Tumorgröße gegenüber Baseline. Die prozentualen Veränderungen fielen von -2,3 mm zu Zyklus 1 bis maximal -43,4 mm zu Zyklus 7 im Median deutlicher aus als die absoluten Veränderungen im Median von -0,7 mm zu Zyklus 1 bis maximal -28,5 mm zu Zyklus 9 (Tabelle 4-69).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt DTR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst: Symptomskalen (7 Fragen) 1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) 2. Schmerz (Fragen 9, 19) 3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) 4. Atemnot (Frage 8) 5. Schlaflosigkeit (Frage 11) 6. Appetitverlust (Frage 13) 7. Obstipation (Frage 16) 8. Diarrhoe (Frage 17) 9. Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Für die TTE-Analysen wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verbesserung / ersten Verschlechterung sowie bis zur anhaltenden Verbesserung / anhaltenden Verschlechterung um jeweils ≥ 10 Punkte einschließlich 95 %-KI anhand der Kaplan-Meier-Methode abgebildet. Patienten ohne Verschlechterung / Verbesserung um ≥ 10 Punkte im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine

Studie	Operationalisierung
	Erhebung vorlag. Fehlende Werte für erste Verbesserung und erste Verschlechterung wurden als Non-Responder imputiert (NRI). Fehlende Werte wurden für anhaltende Verbesserung und anhaltende Verschlechterung um ≥ 10 Punkte mittels LOCF imputiert. Zusätzlich erfolgte die deskriptive Darstellung der Veränderung zu den einzelnen Behandlungszyklen gegenüber Baseline anhand von MW (StD), einschließlich 95 %-KI. Fehlende Werte für die deskriptive Analyse wurden nicht imputiert.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; StD: Standardabweichung (*standard deviation*); TTE: Time-to-Event	

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-72: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**	
	n1	**n2 (%)[a]**
Baseline	112	107[b] (95,5)
Zyklus 2	103	100 (97,1)
Zyklus 3	87	82[c] (94,3)
Zyklus 4	79	72[d] (91,1)
Zyklus 5	70	63[e] (90,0)
Zyklus 6	55	52[f] (94,5)
Zyklus 7	49	42 (85,7)
Zyklus 8	43	33[g] (76,7)
Zyklus 9	40	24 (60,0)
Behandlungsende	90	52 (57,8)

a: Prozentangaben eigene Berechnung
b: n2=104 (92,9 %) für Globaler Gesundheitszustand; n2=106 (94,6) für Dyspnoe, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Probleme, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion
c: n2=81 (93,1 %) für Appetitverlust und Finanzielle Probleme
d: n2=71 (89,9 %) für Globaler Gesundheitszustand
e: n2=62 (88,6 %) für Dyspnoe
f: n2=51 (92,7 %) für Globaler Gesundheitszustand
g n2=34 (79,1 %) für Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Schmerz, Diarrhoe und Finanzielle Probleme

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2020c)

Zu Baseline beantworteten über 90 % der Patienten die Fragen des EORTC QLQ-C30. Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die relative Rücklaufquote der Fragebögen bis zu Beginn des achten Zyklus für die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten in der Studie befindlichen Patienten über 70 % (Tabelle 4-72). Die Behandlungsdauer von Baseline bis einschließlich Zyklus 8 betrug insgesamt 81 Wochen (Zyklen 1 bis 5 mit jeweils neunwöchiger und Zyklen 6 bis 8 mit jeweils 12-wöchiger Dauer) (Regeneron 2020b).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Erste Verbesserung um ≥ -10 Punkte	**Erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte**
Erschöpfung / Fatigue		
n1 (%)	40 (35,7)	72 (64,3)
n2 (%)	72 (64,3)	40 (35,7)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [9,89; NC]	6,21 [4,14; 8,31]
Schmerz		
n1 (%)	43 (38,4)	47 (42,0)
n2 (%)	69 (61,6)	65 (58,0)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [10,32; NC]	18,66 [9,99; 23,29]
Übelkeit und Erbrechen		
n1 (%)	16 (14,3)	33 (29,5)
n2 (%)	96 (85,7)	79 (70,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	21,95 [13,14; NC]
Dyspnoe		
n1 (%)	24 (21,4)	40 (35,7)
n2 (%)	88 (78,6)	72 (64,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	21,68 [13,37; NC]
Schlaflosigkeit		
n1 (%)	40 (35,7)	43 (38,4)
n2 (%)	72 (64,3)	69 (61,6)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [9,89; NC]	19,75 [8,41; 23,29]
Appetitverlust		
n1 (%)	22 (19,6)	36 (32,1)
n2 (%)	90 (80,4)	76 (67,9)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,92 [15,9; 23,29]
Obstipation		
n1 (%)	18 (16,1)	28 (25,0)
n2 (%)	94 (83,9)	84 (75,0)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,92 [18,66; NC]
Diarrhoe		
n1 (%)	17 (15,2)	34 (30,4)
n2 (%)	95 (84,8)	78 (69,6)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	23,29 [13,14; 23,29]
Finanzielle Probleme		
n1 (%)	23 (20,5)	29 (25,9)
n2 (%)	89 (79,5)	83 (74,1)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	21,95 [21,95; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.
BCC: Basalzellkarzinom *(basal cell carcinoma);* EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation
Datenschnitt 17.02.2020
Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für kein Symptom des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline lag für „Erschöpfung / Fatigue“ im Median bei 6,21 Monaten. Für die übrigen Symptome betrug sie über 18 Monate, mit 23,29 Monaten für „Diarrhoe“ als längster Dauer ohne Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-73).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-14,
Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19,
Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22, Abbildung 4-23, Abbildung 4-24, Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29 dargestellt.

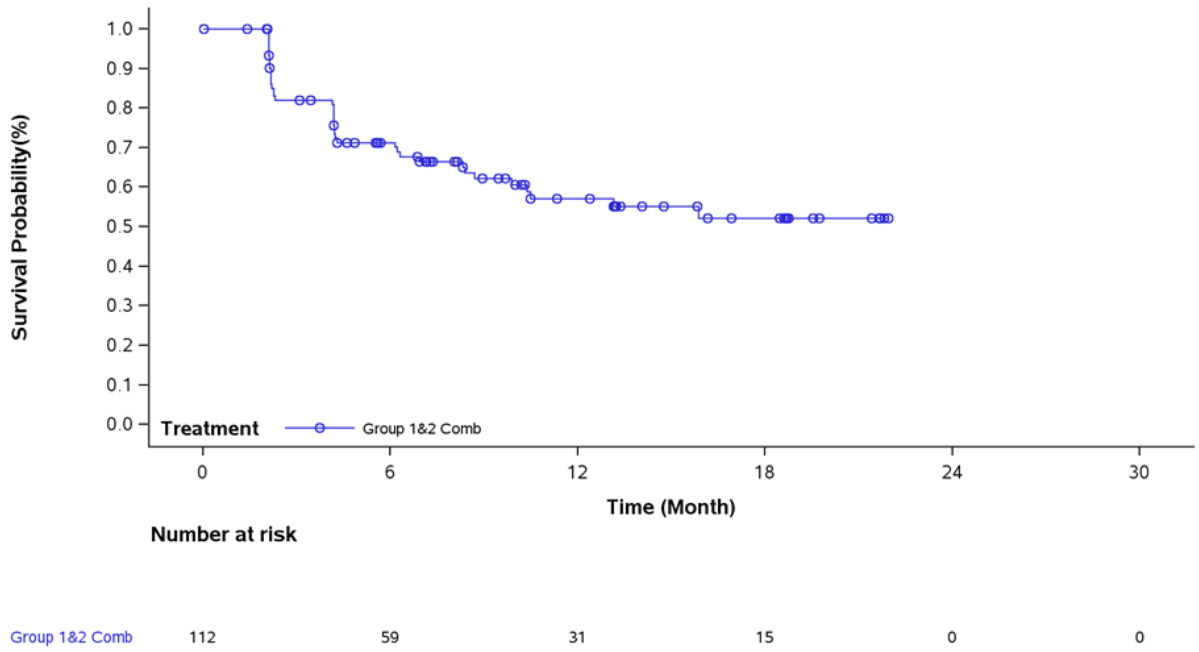


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

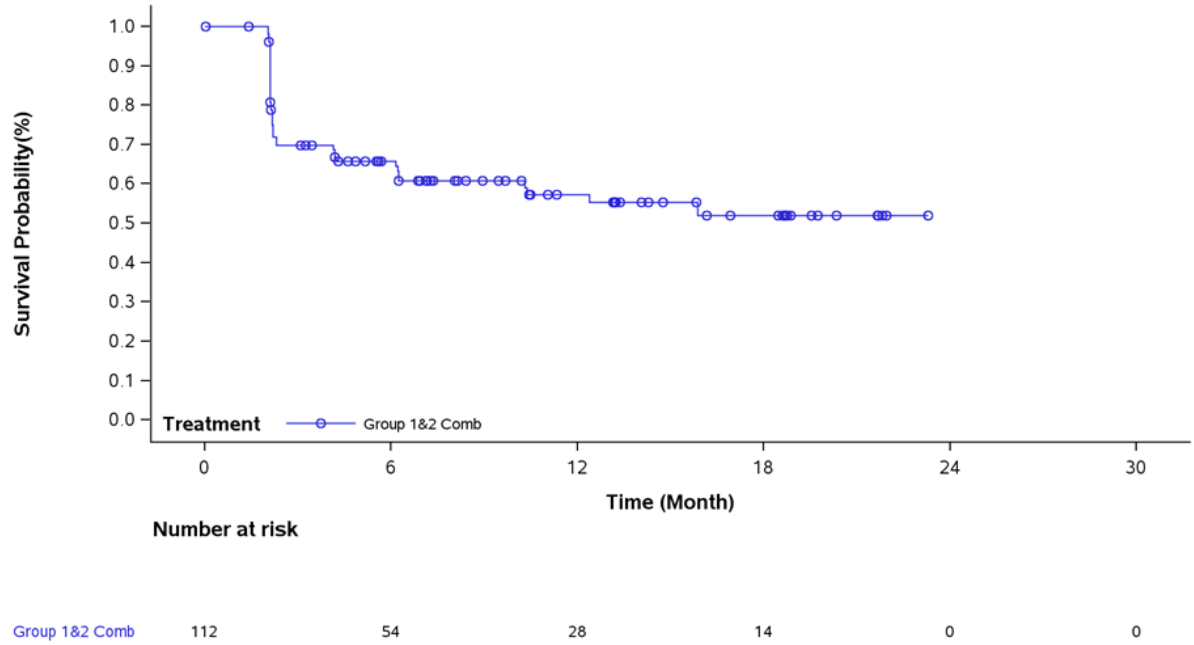


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

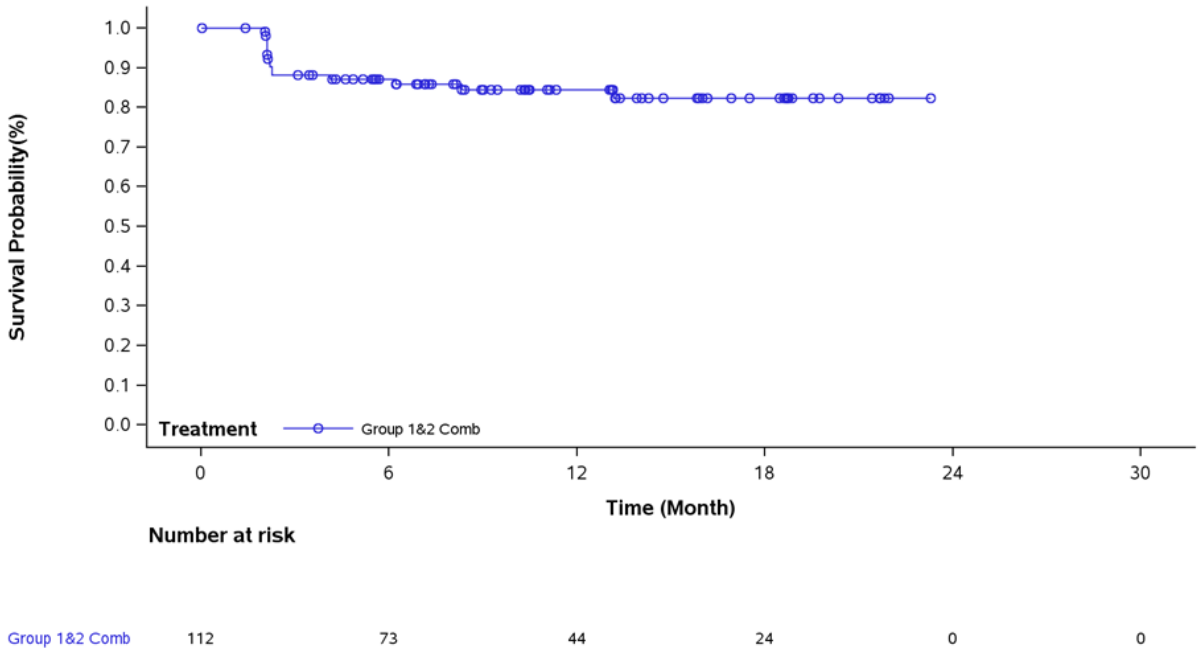


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

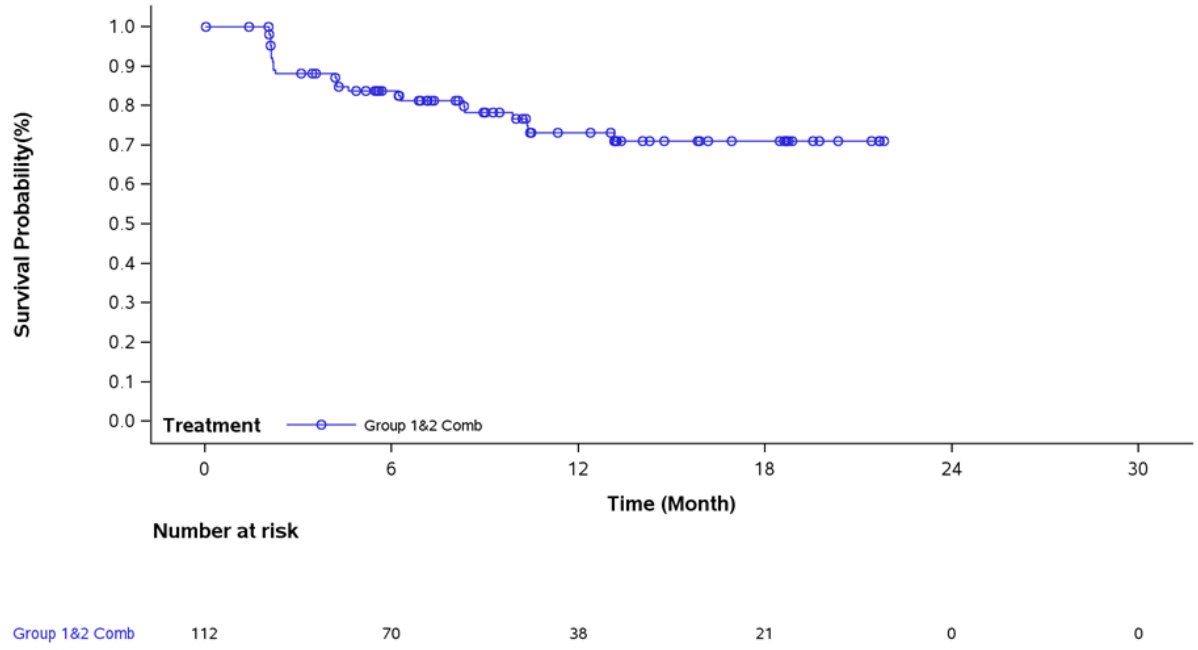


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

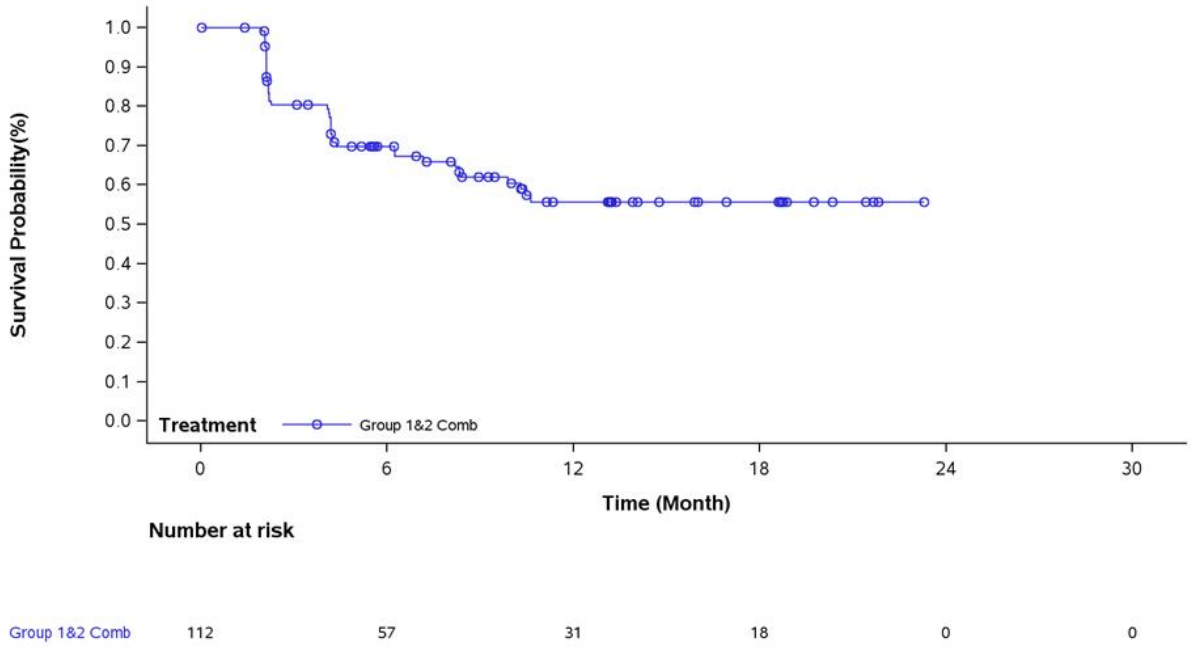


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

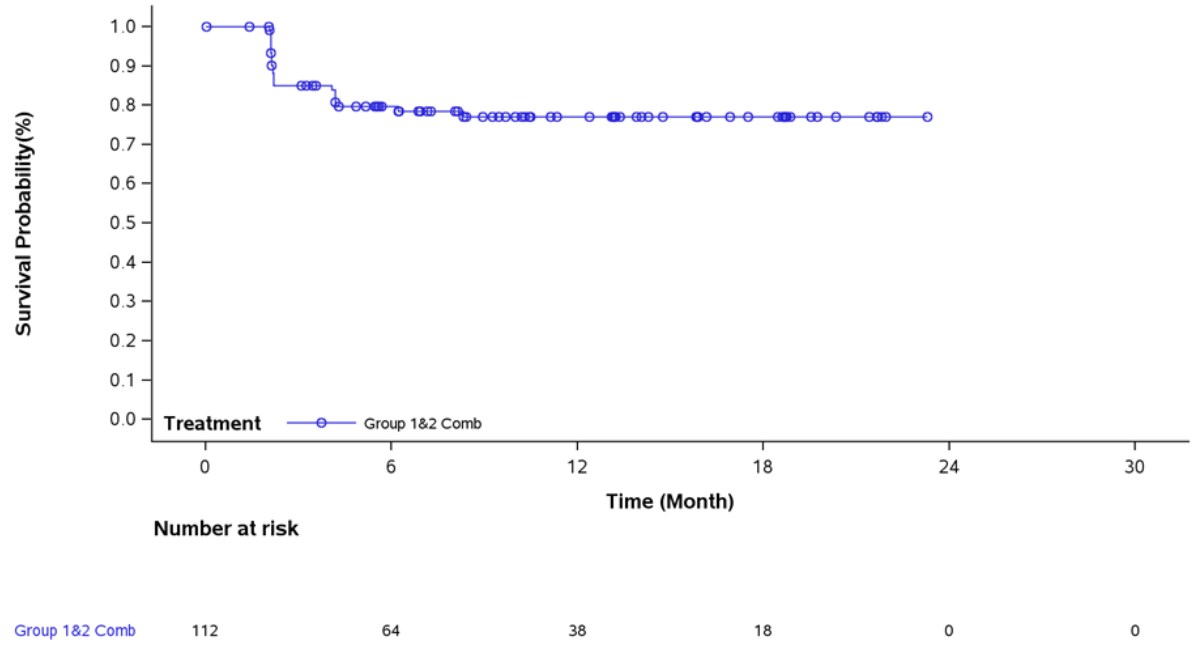


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

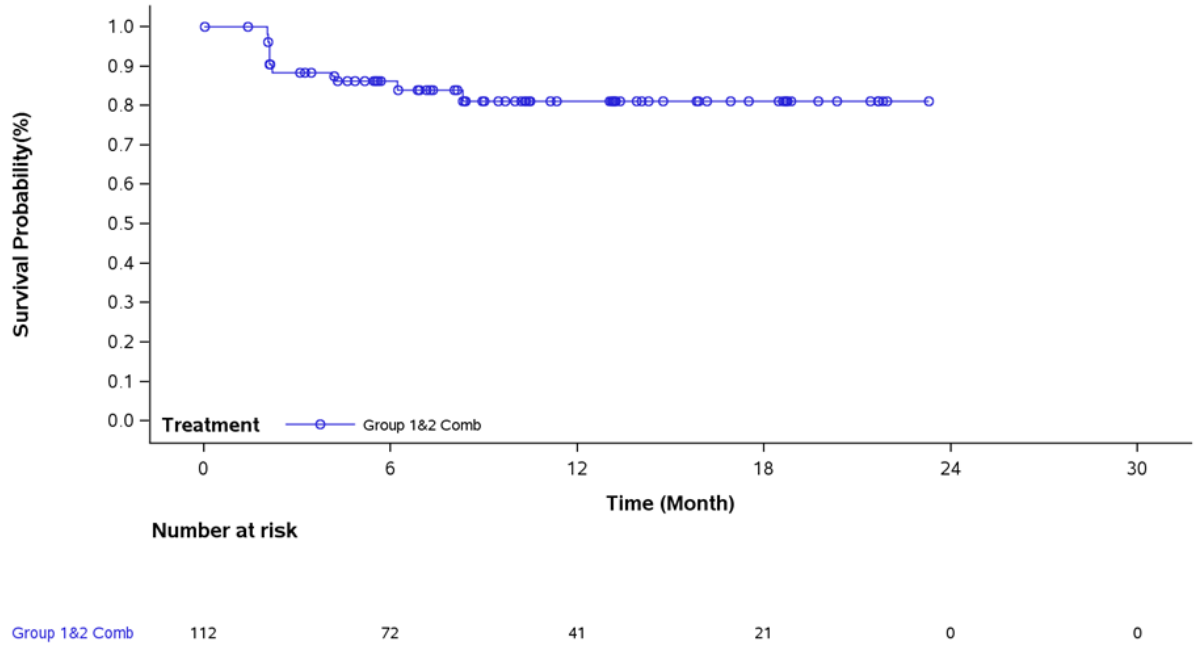


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

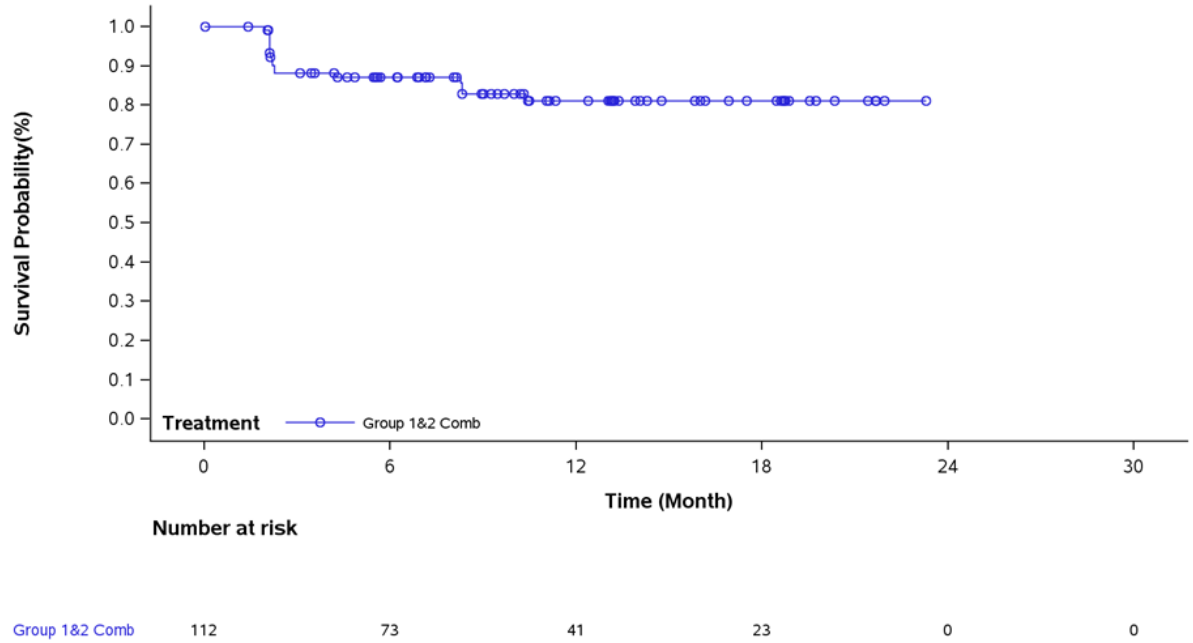


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

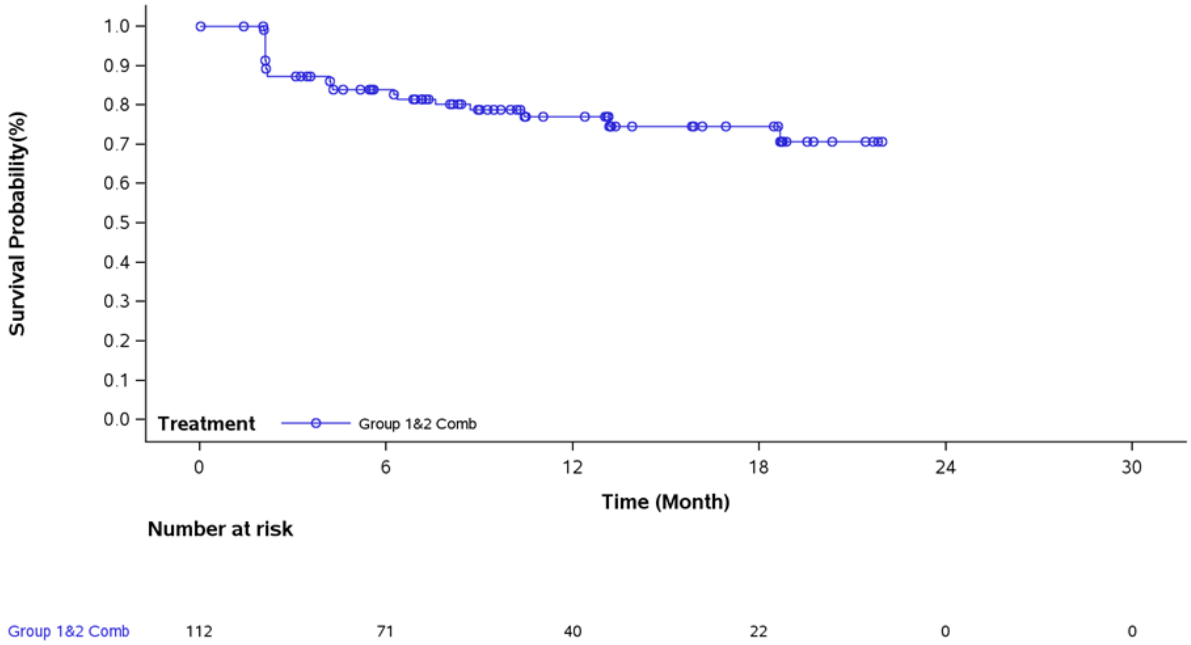


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

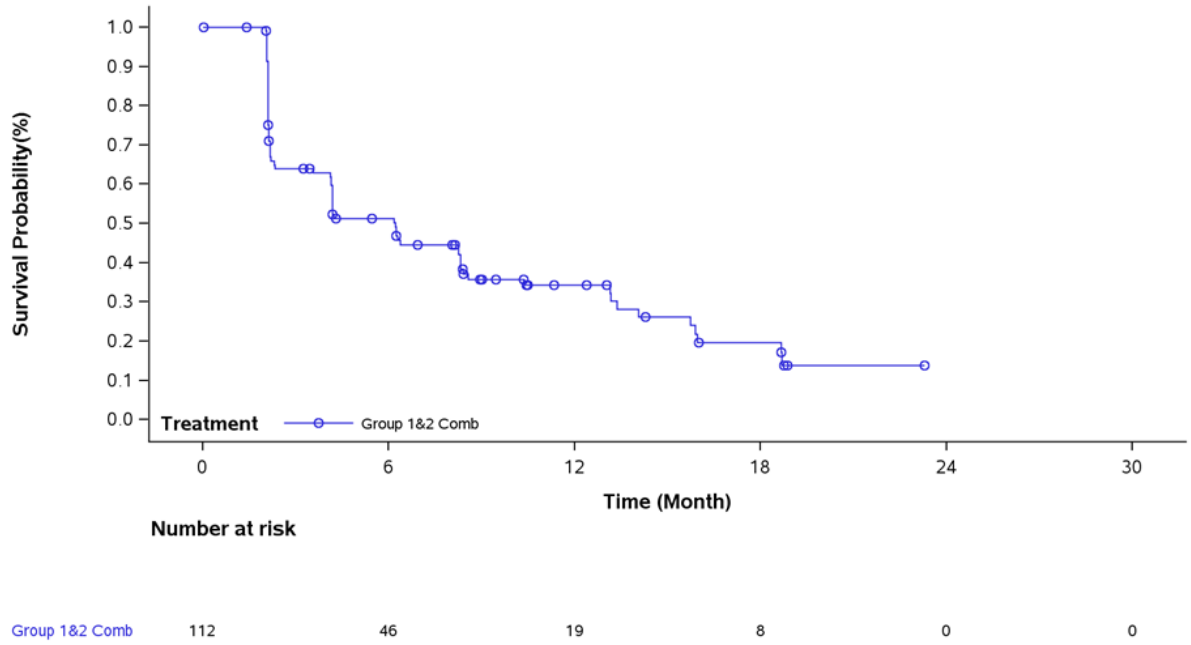


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

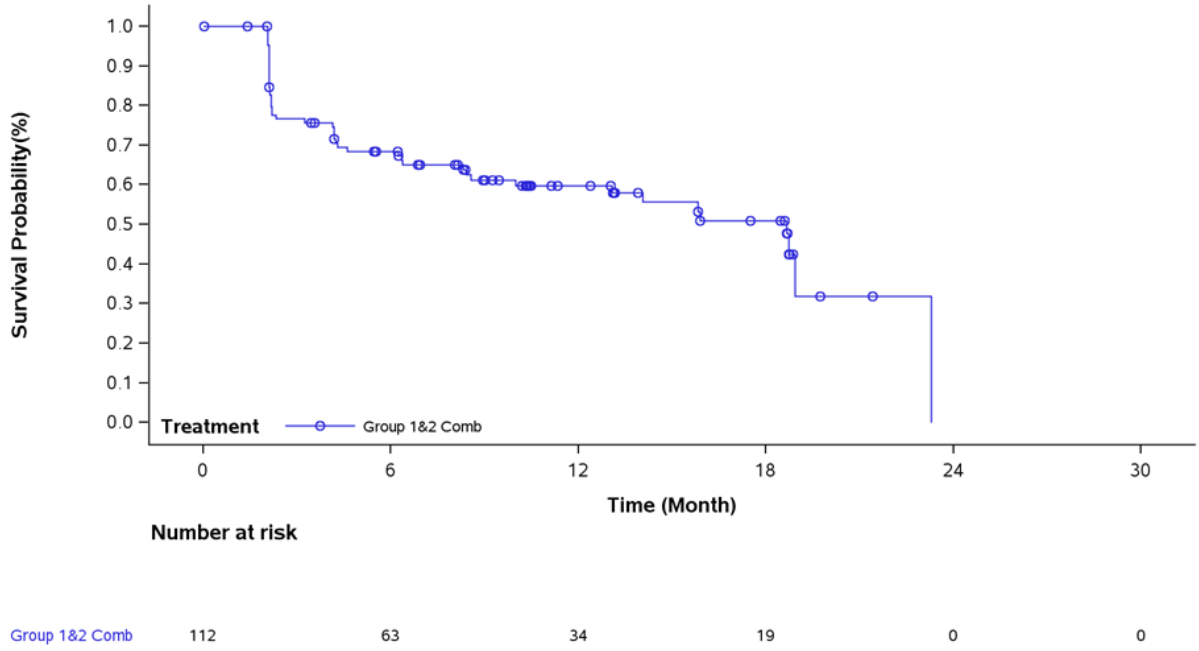


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

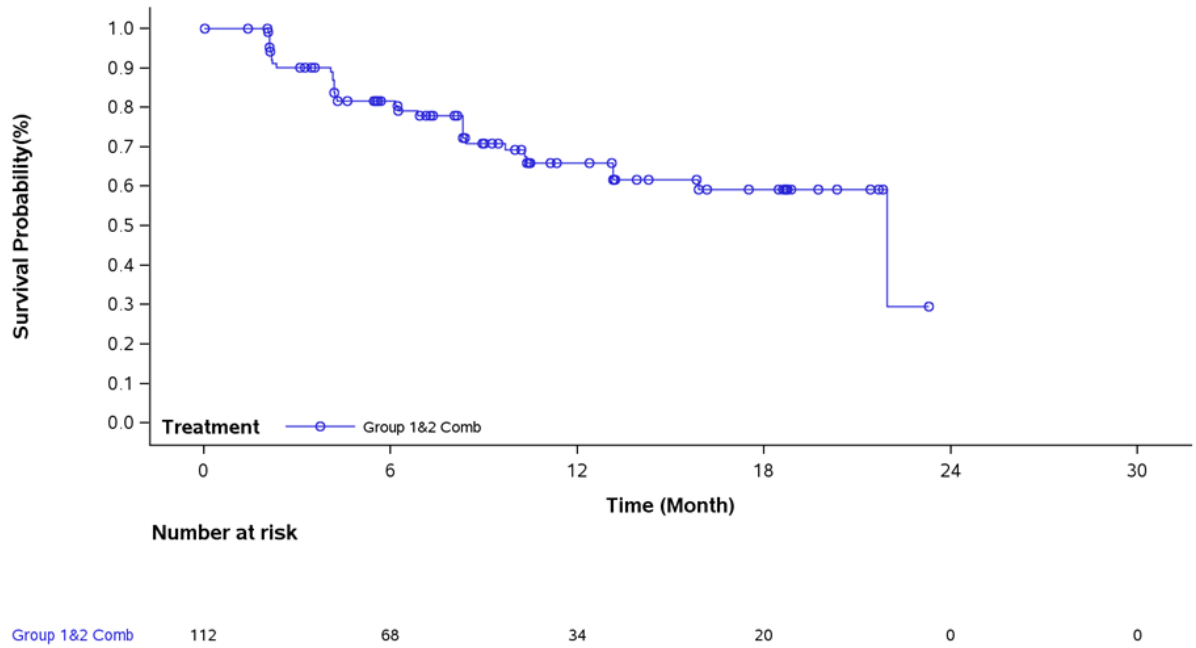


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

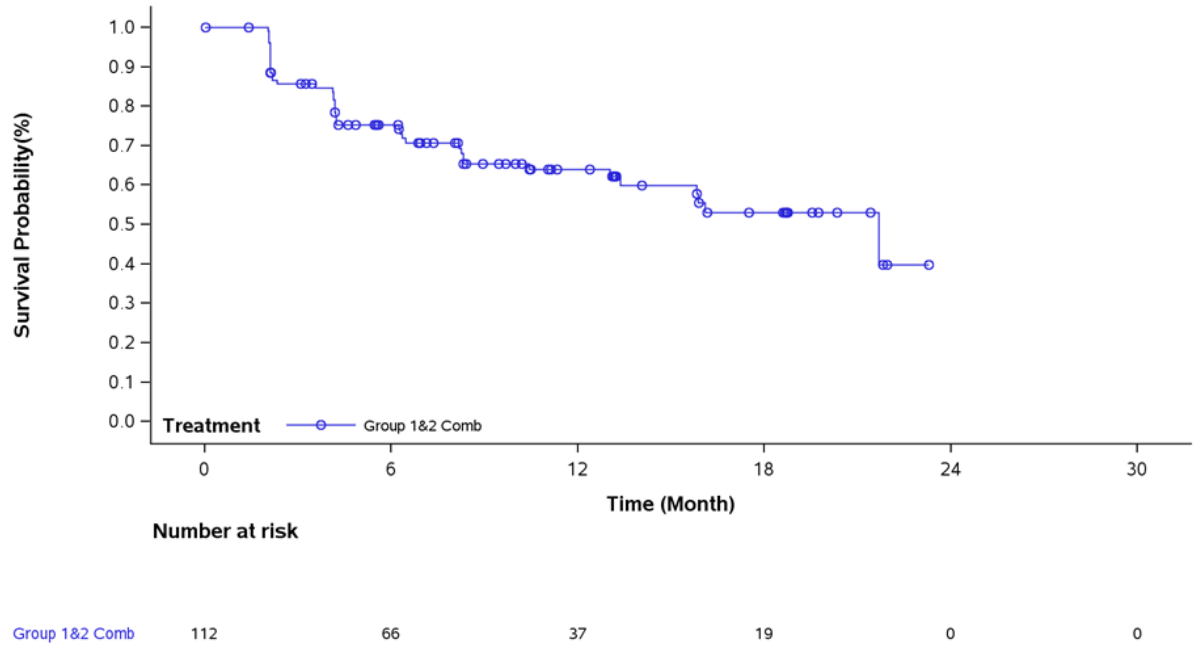


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

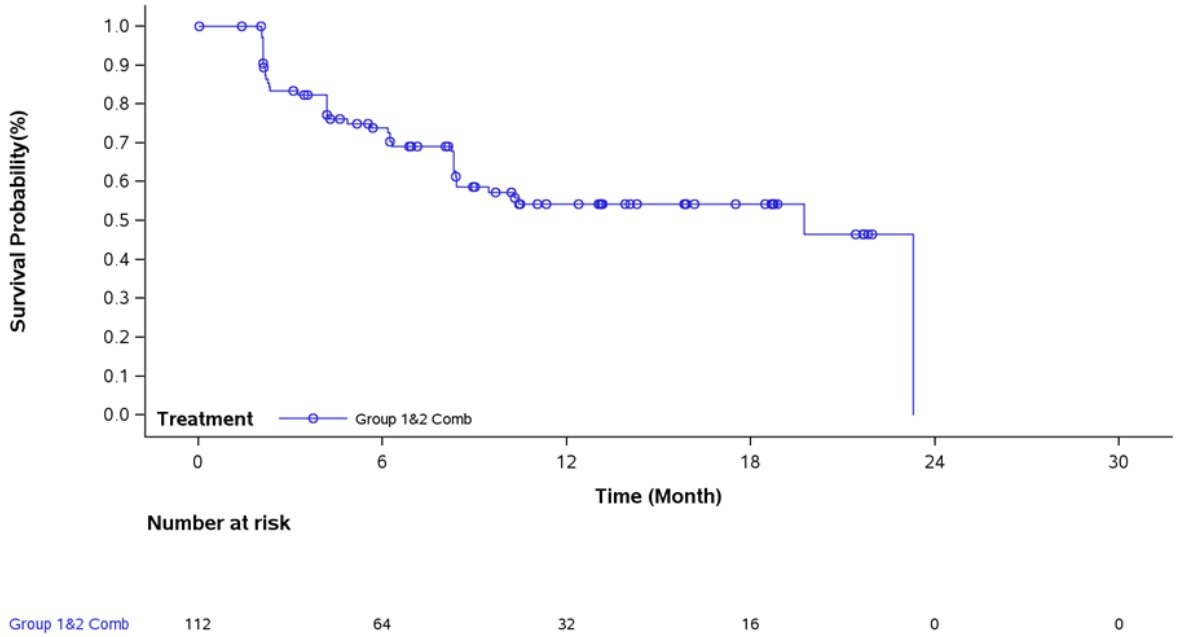


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

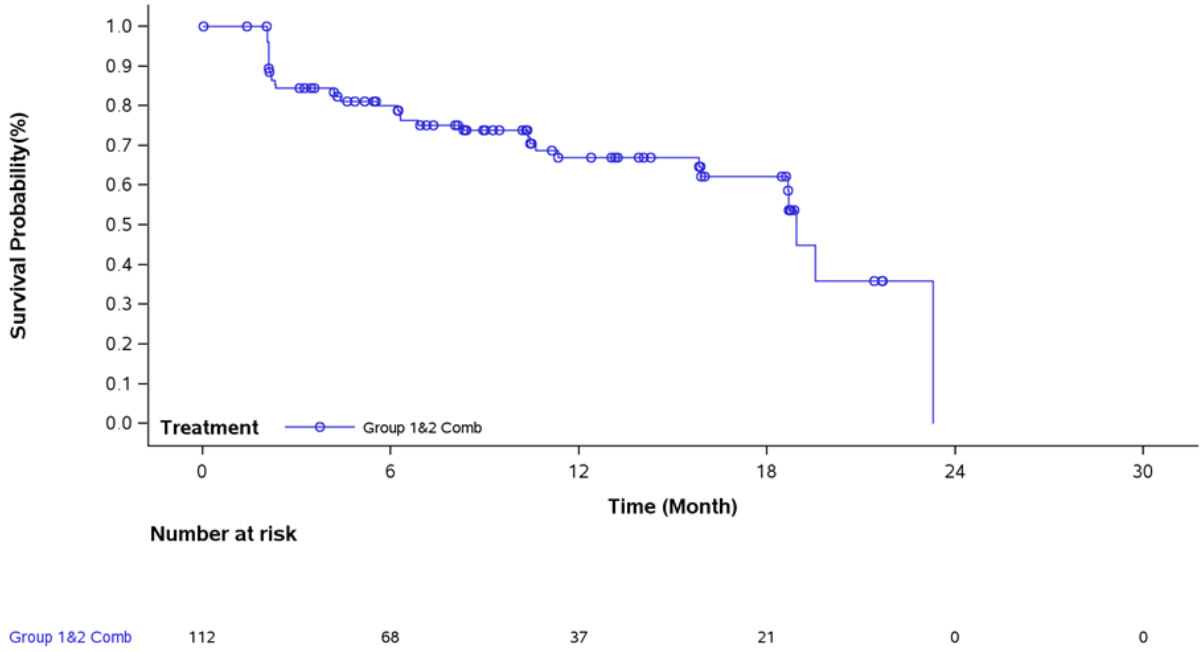


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

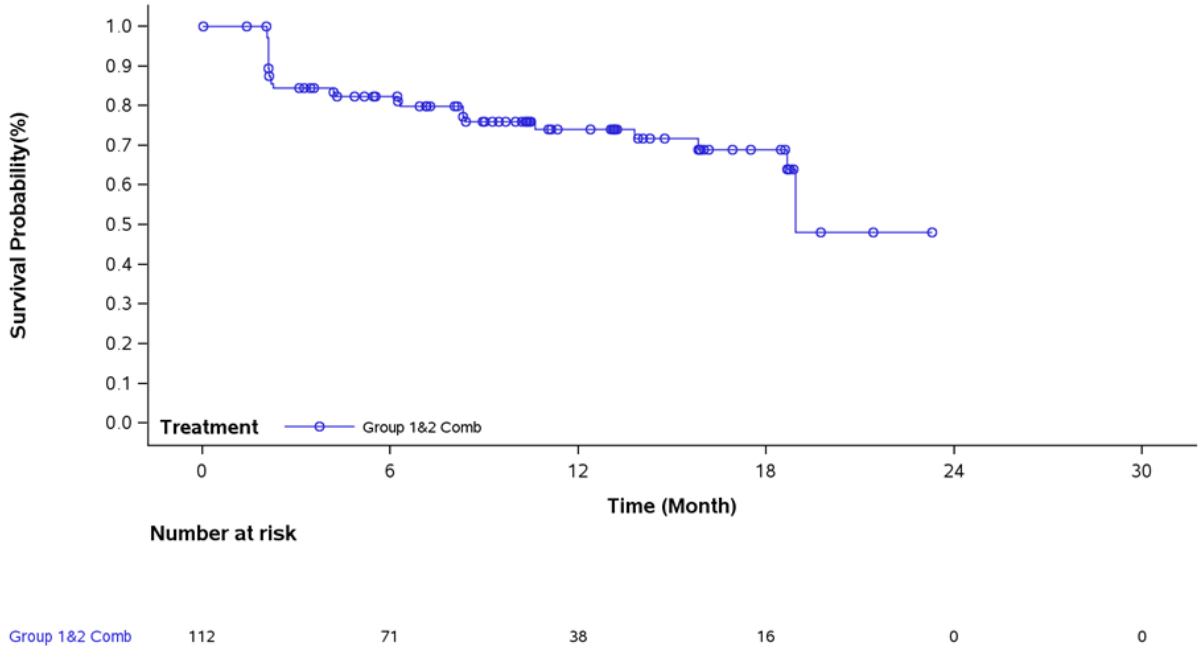


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

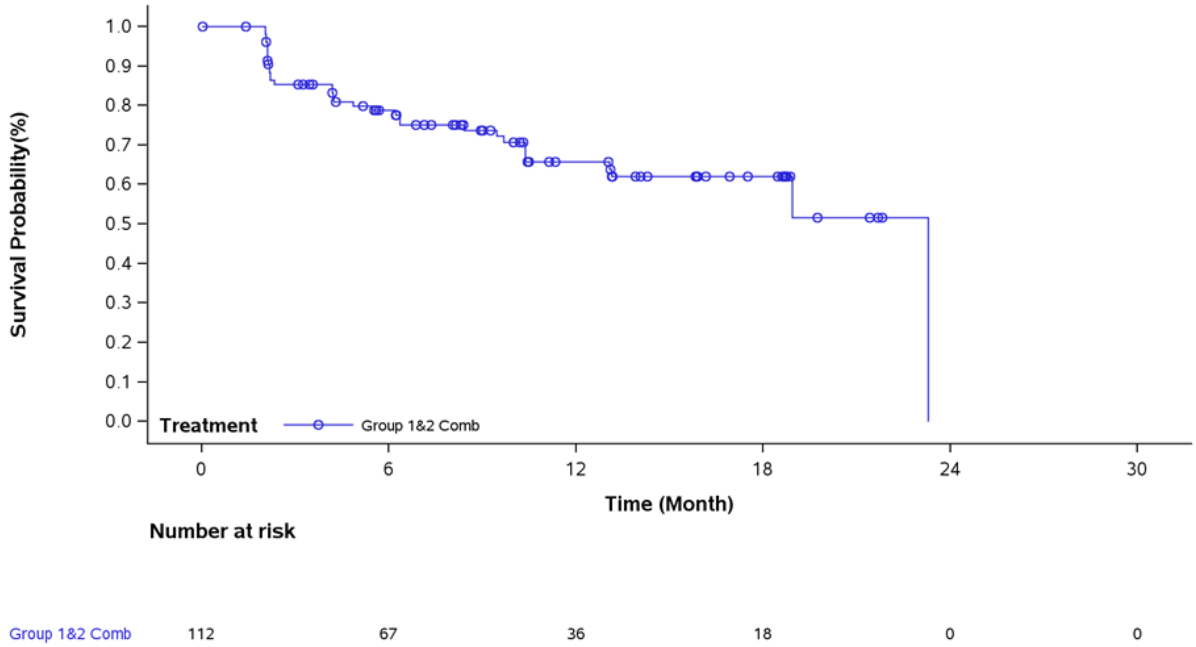


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation

Quelle: (Regeneron 2021a)

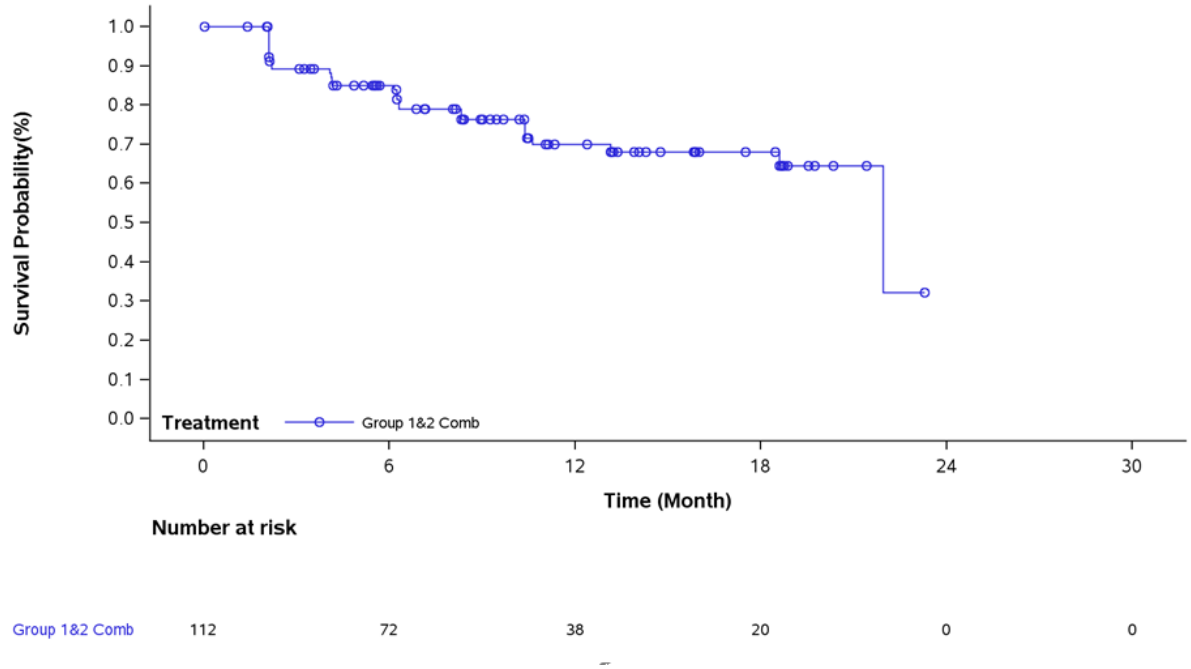


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set

Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**	
	Anhaltende Verbesserung um ≥ -10 Punkte	**Anhaltende Verschlechterung um ≥ 10 Punkte**
Erschöpfung / Fatigue		
n1 (%)	26 (23,2)	43 (38,4)
n2 (%)	86 (76,8)	69 (61,6)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [20,34; NC]	15,97 [13,21; NC]
Schmerz		
n1 (%)	35 (31,3)	29 (25,9)
n2 (%)	77 (68,8)	83 (74,1)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [15,87; NC]	NC [18,92; NC]
Übelkeit und Erbrechen		
n1 (%)	14 (12,5)	13 (11,6)
n2 (%)	98 (87,5)	99 (88,4)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	21,95 [21,95; NC]

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Anhaltende Verbesserung um ≥ -10 Punkte	Anhaltende Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Dyspnoe		
n1 (%)	15 (13,4)	23 (20,5)
n2 (%)	97 (86,6)	89 (79,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	NC [21,68; NC]
Schlaflosigkeit		
n1 (%)	25 (22,3)	28 (25,0)
n2 (%)	87 (77,7)	84 (75,0)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	19,75 [15,97; NC]
Appetitverlust		
n1 (%)	16 (14,3)	19 (17,0)
n2 (%)	96 (85,7)	93 (83,0)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	NC [18,92; NC]
Obstipation		
n1 (%)	13 (11,6)	14 (12,5)
n2 (%)	99 (88,4)	98 (87,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	NC [21,82; NC]
Diarrhoe		
n1 (%)	13 (11,6)	14 (12,5)
n2 (%)	99 (88,4)	98 (87,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
Finanzielle Probleme		
n1 (%)	14 (12,5)	12 (10,7)
n2 (%)	98 (87,5)	100 (89,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [21,68; NC]	21,95 [21,95; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*)
Datenschnitt 17.02.2020
Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für kein Symptom des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline lag für „Erschöpfung / Fatigue“ im Median bei 15,97 Monaten, für „Schlaflosigkeit“ bei 19,75 Monaten sowie für „Übelkeit / Erbrechen“ und „Finanzielle Probleme“ bei jeweils 21,95 Monaten. Für die übrigen Symptome wurde die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline nicht erreicht. Insgesamt sind die Ergebnisse für die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und zur anhaltenden Verschlechterung vergleichbar (Tabelle 4-74).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-30, Abbildung 4-31, Abbildung 4-32, Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40, Abbildung 4-41, Abbildung 4-42,

Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47 dargestellt.

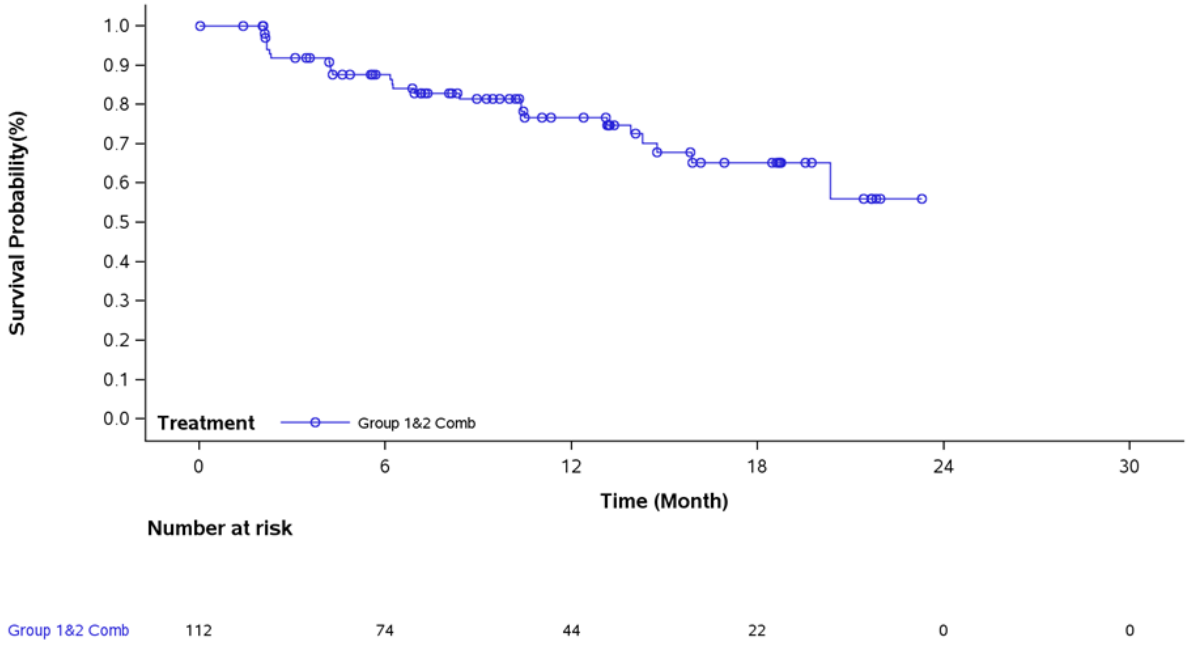


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

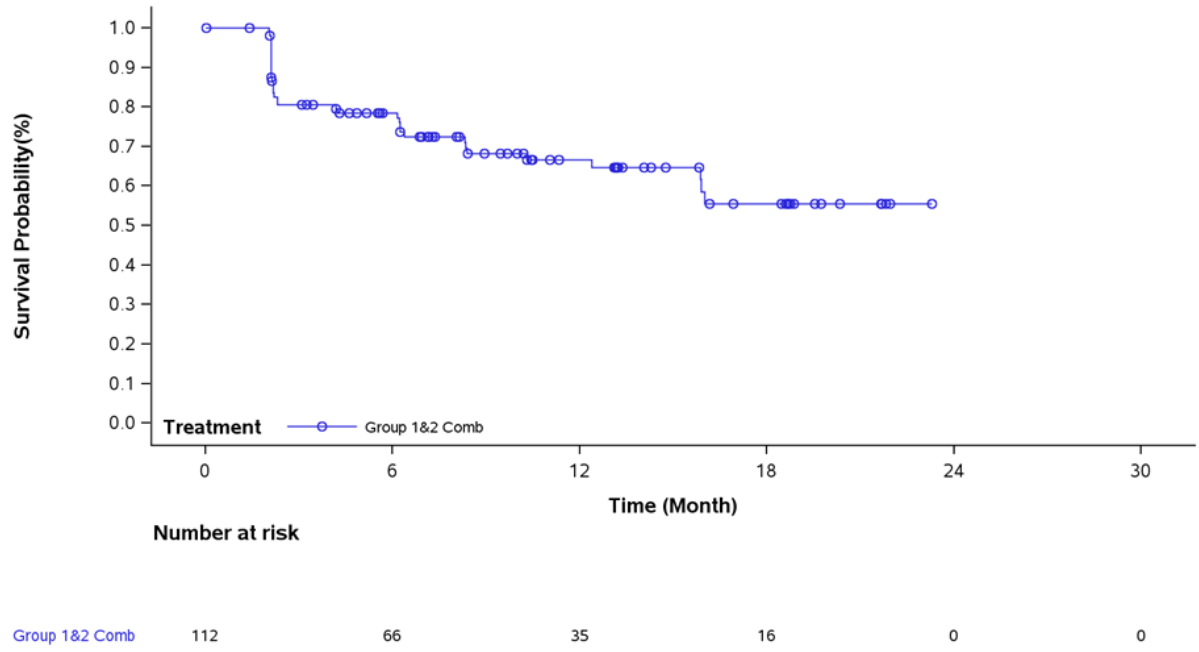


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

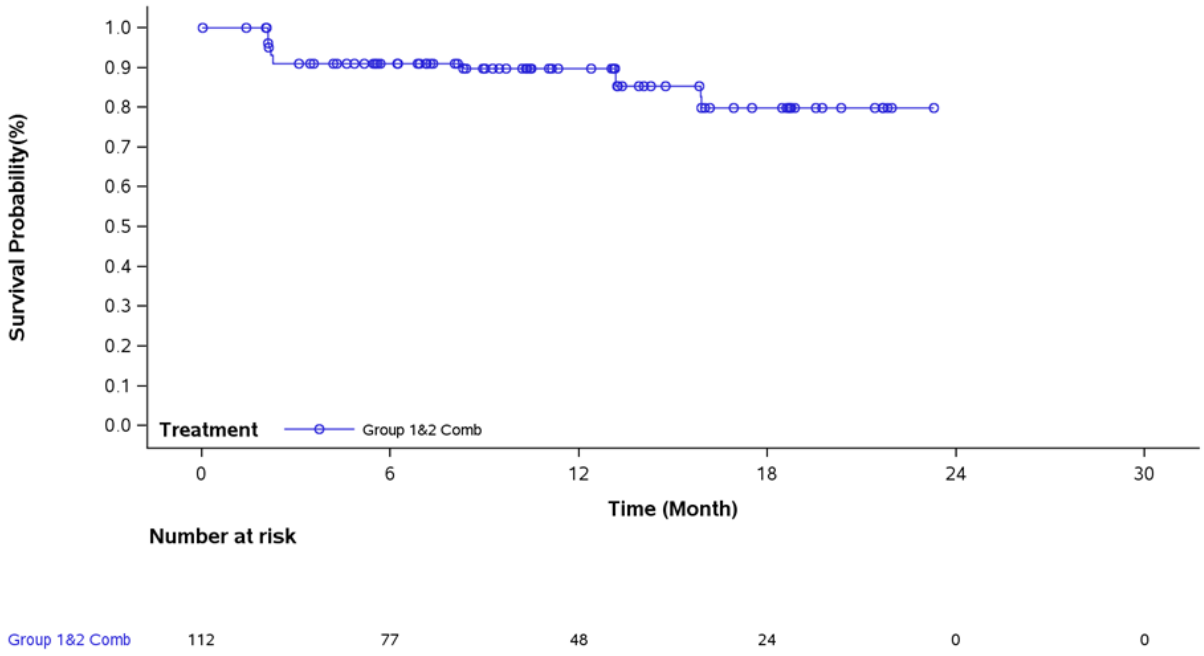


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

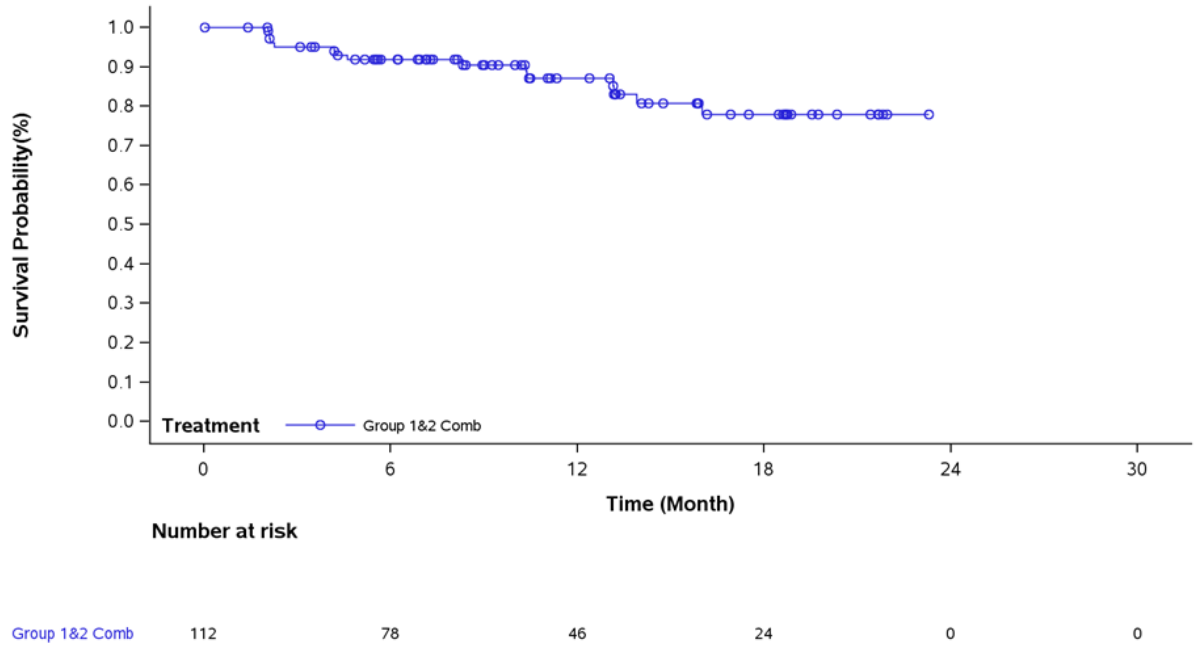


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

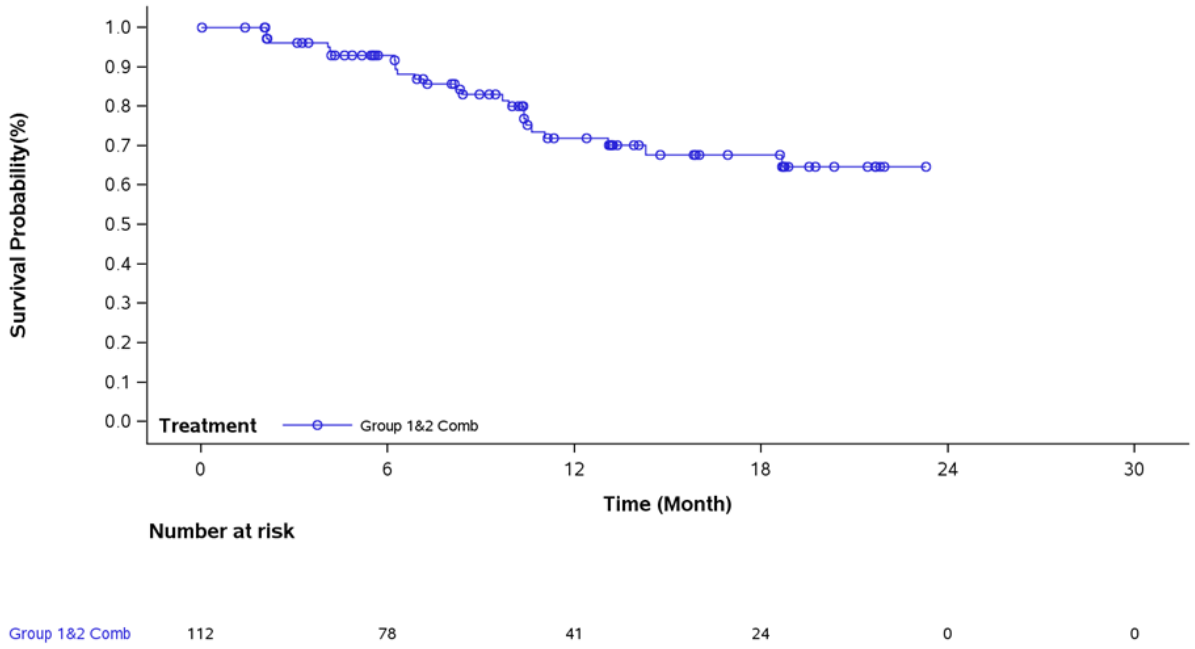


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

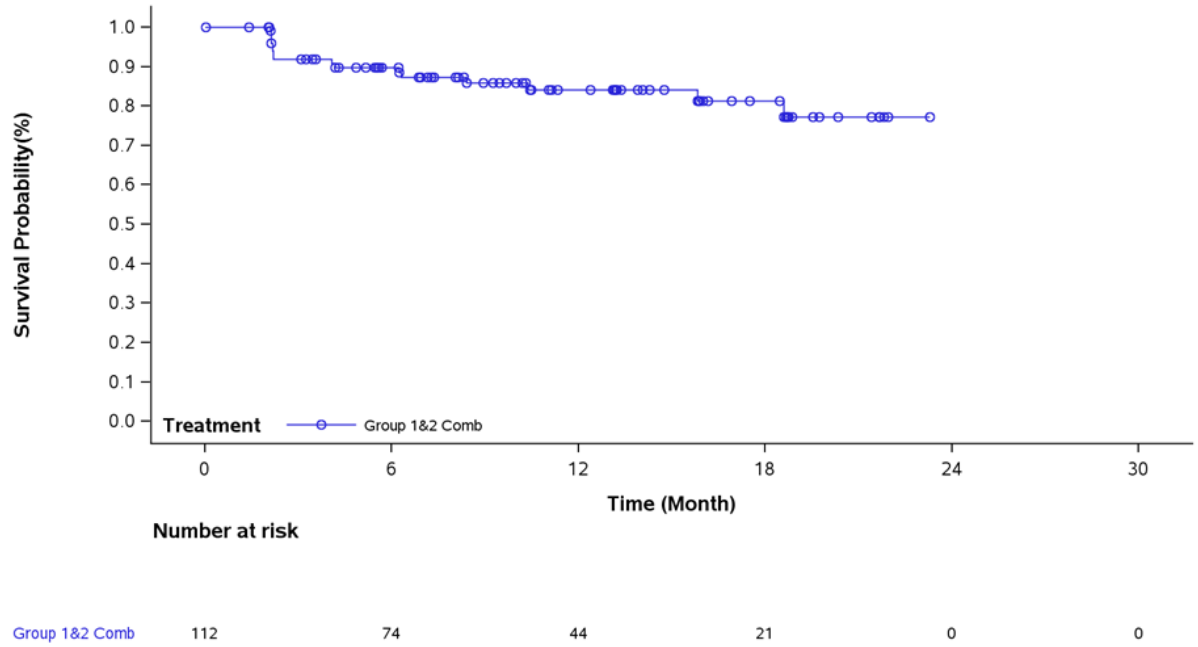


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

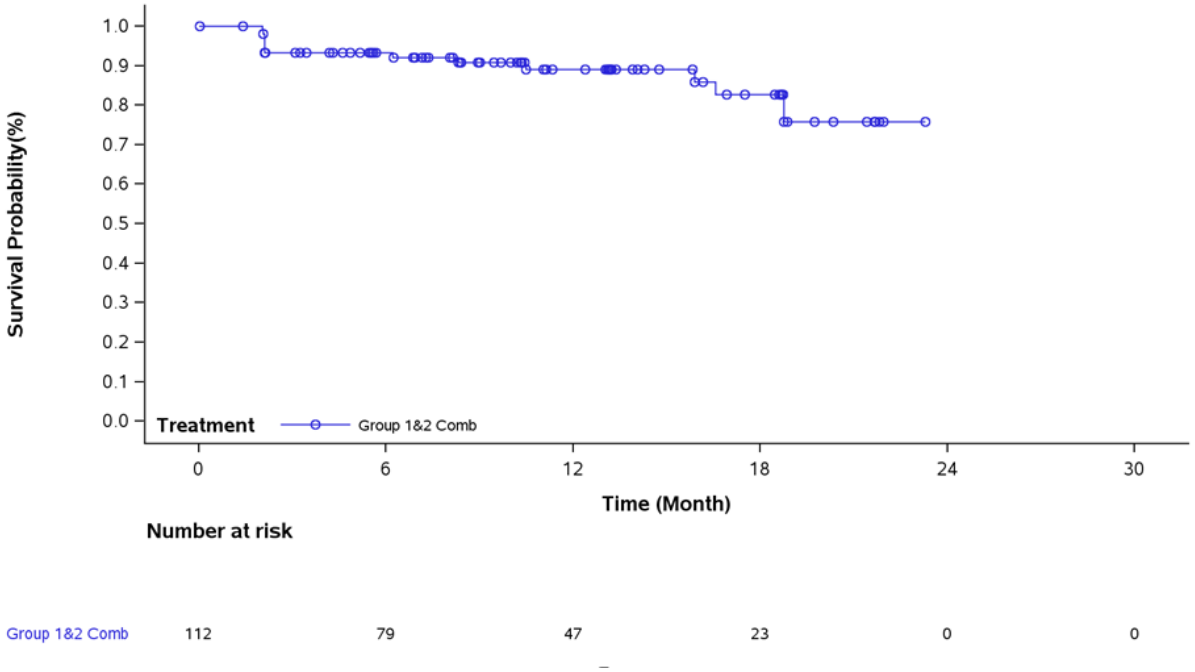


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

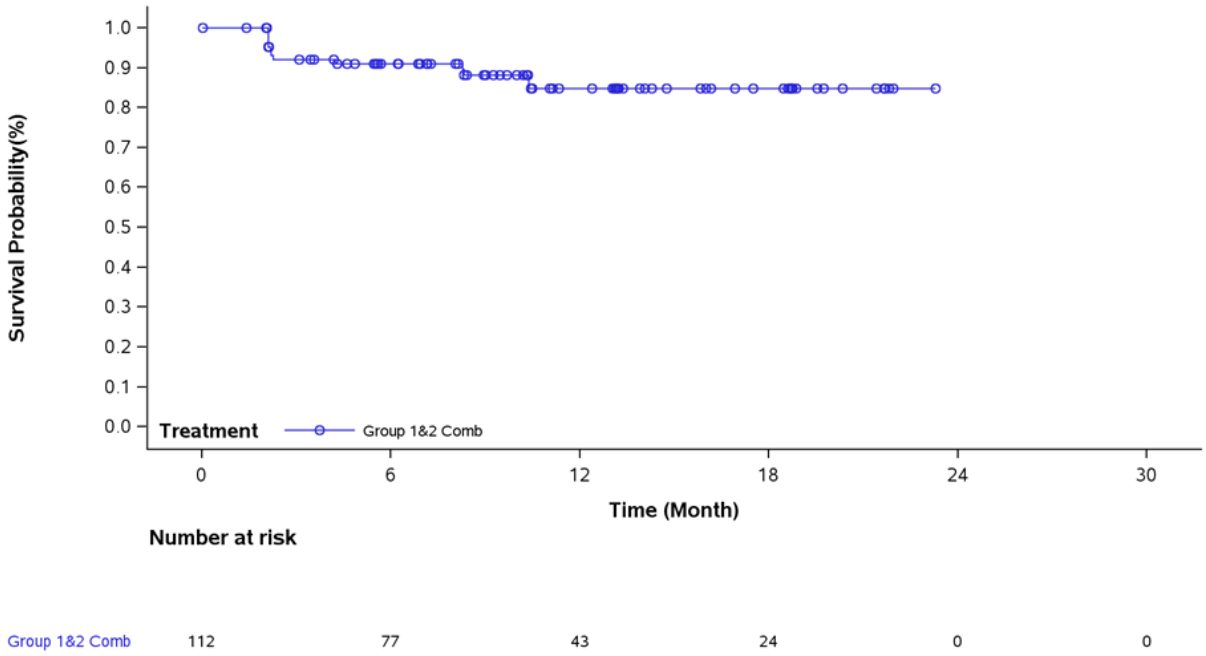


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

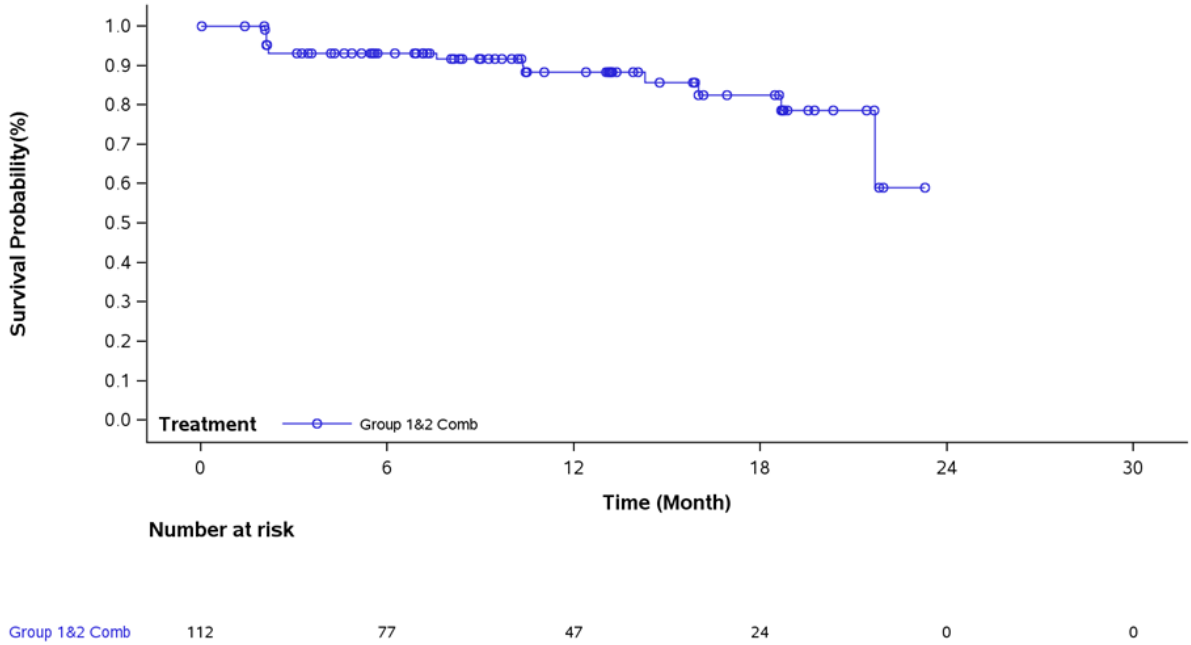


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; ; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

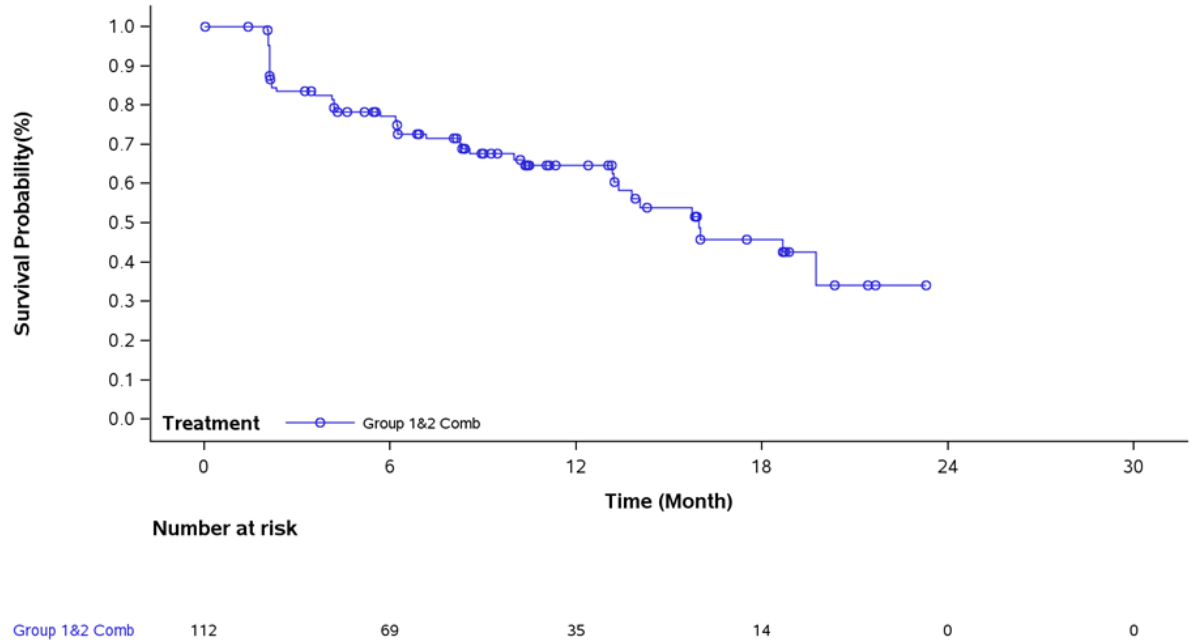


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Erschöpfung / Fatigue“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

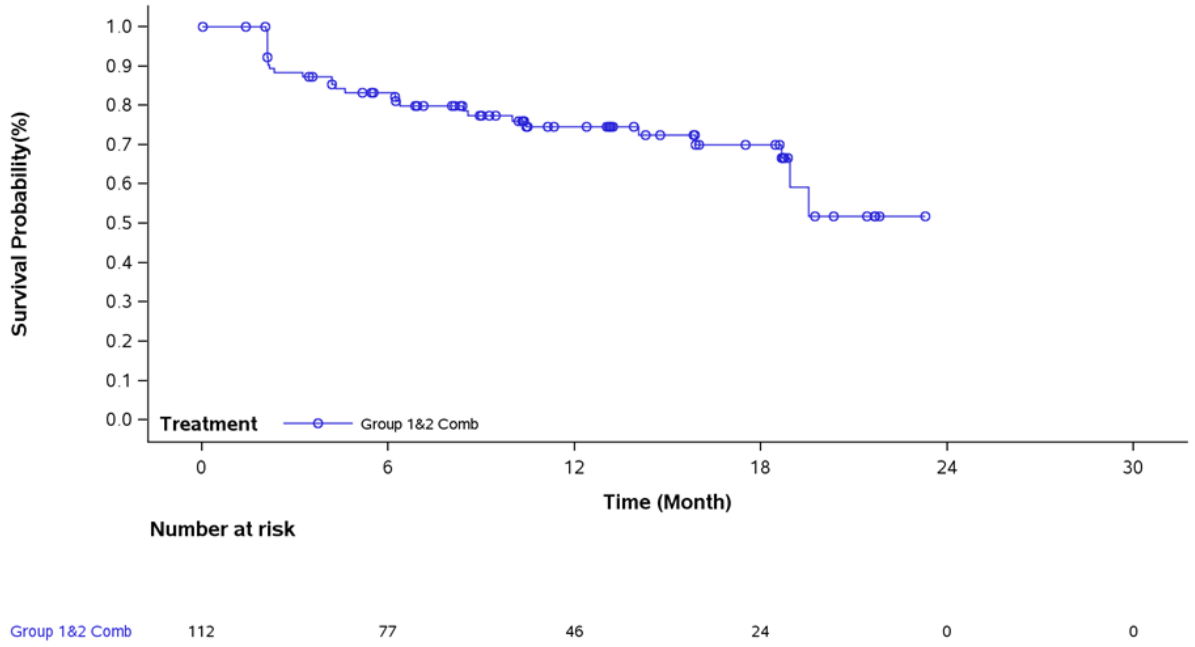


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schmerz“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

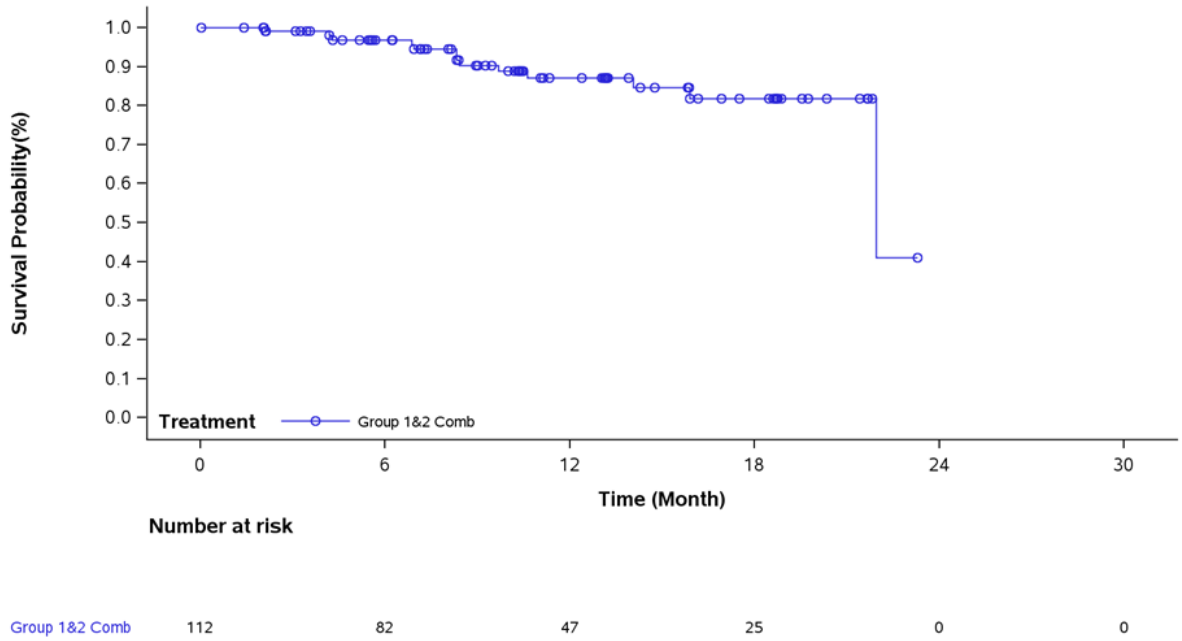


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Übelkeit / Erbrechen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

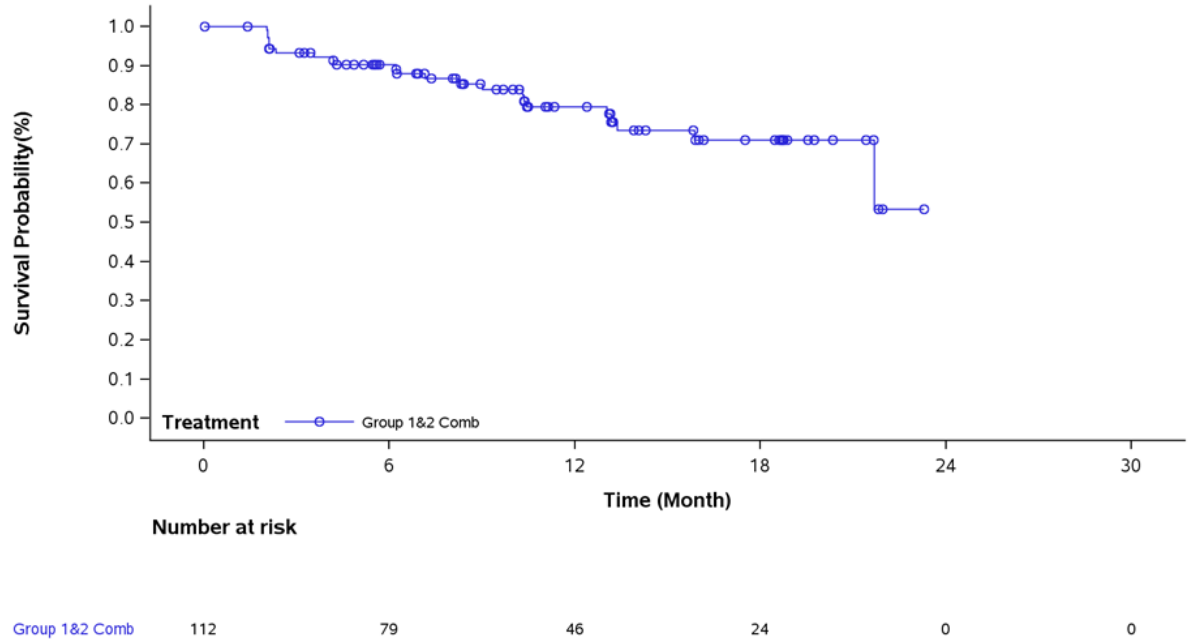


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30von „Dyspnoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

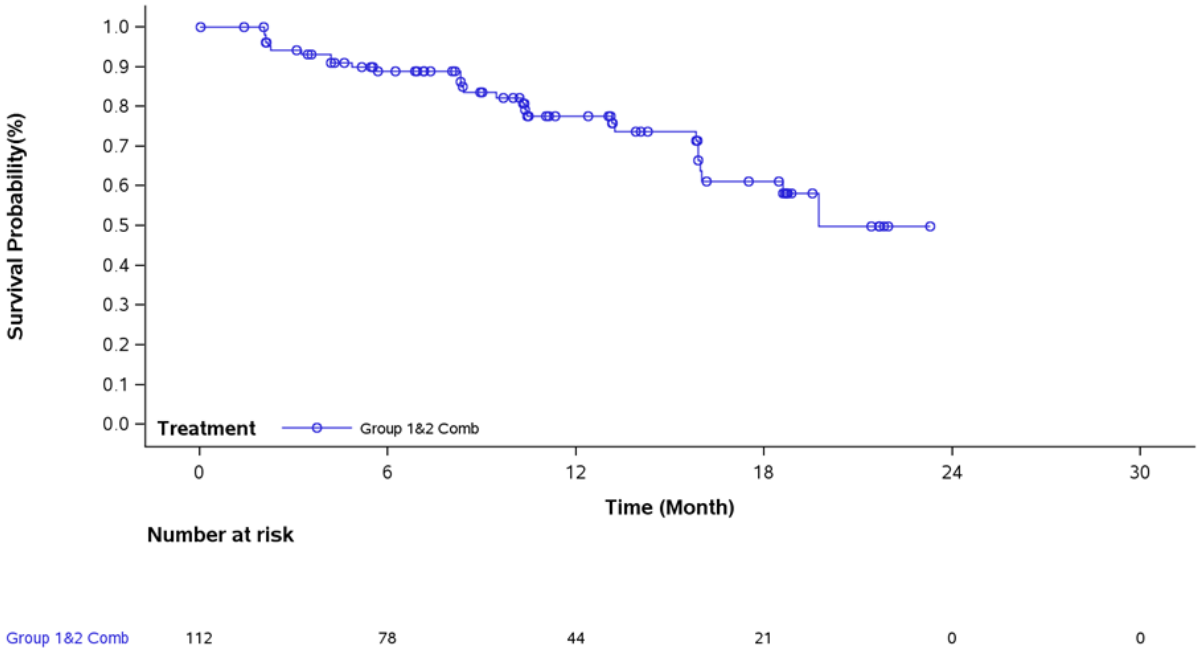


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Schlaflosigkeit“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

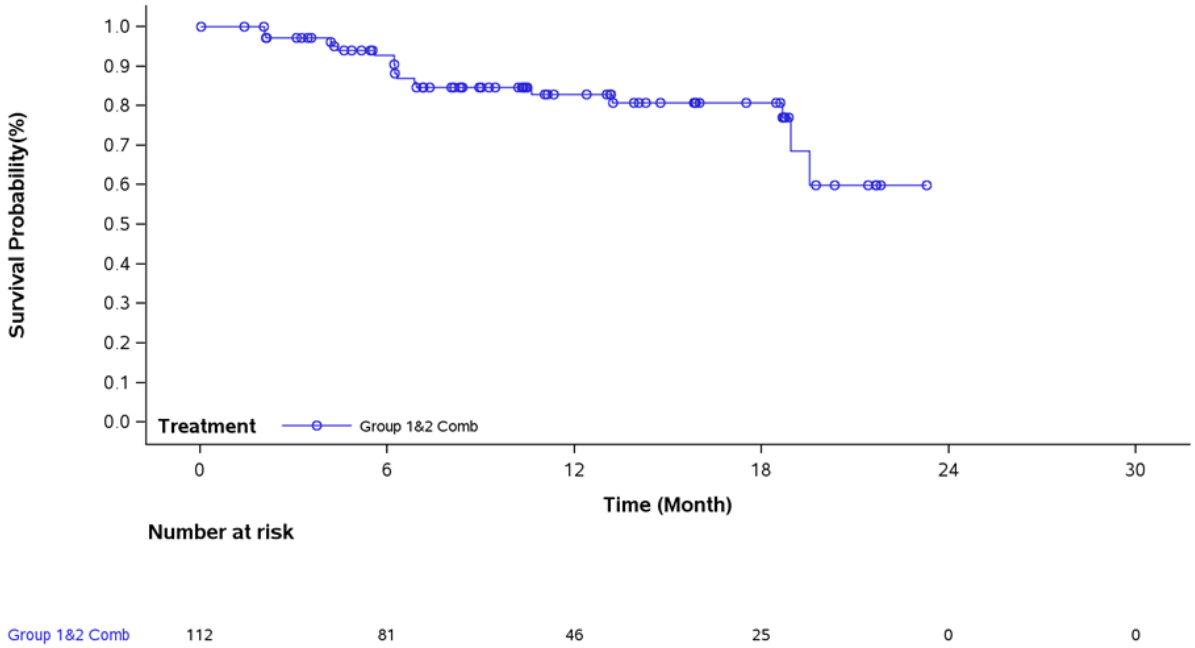


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Appetitverlust“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

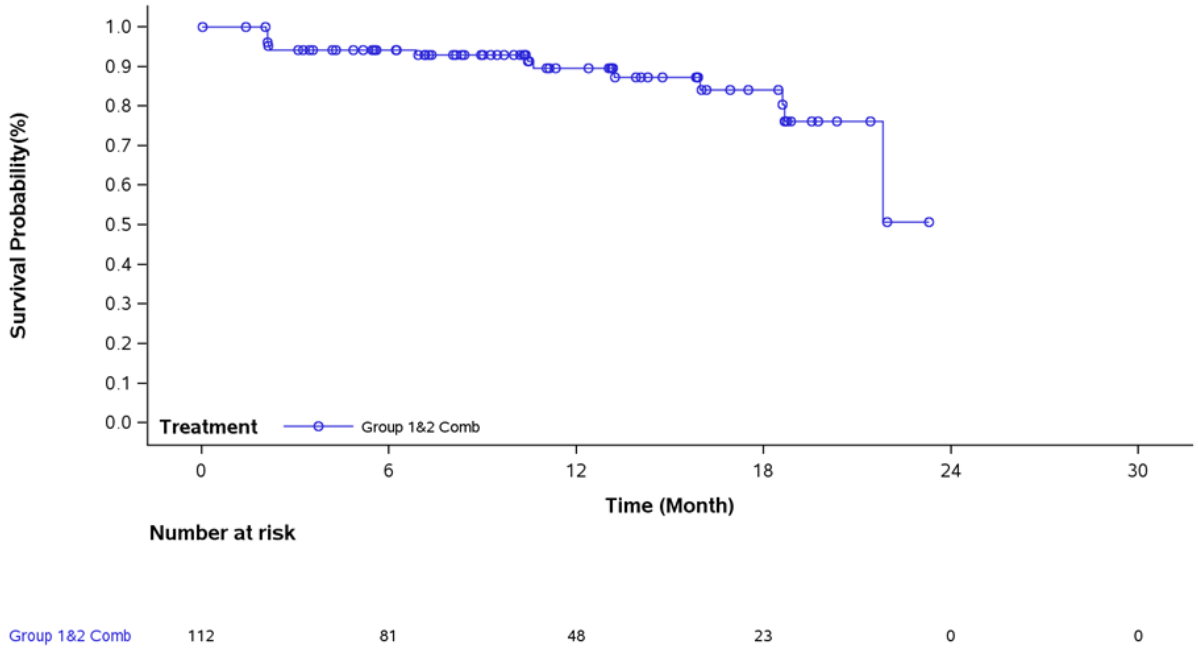


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Obstipation“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

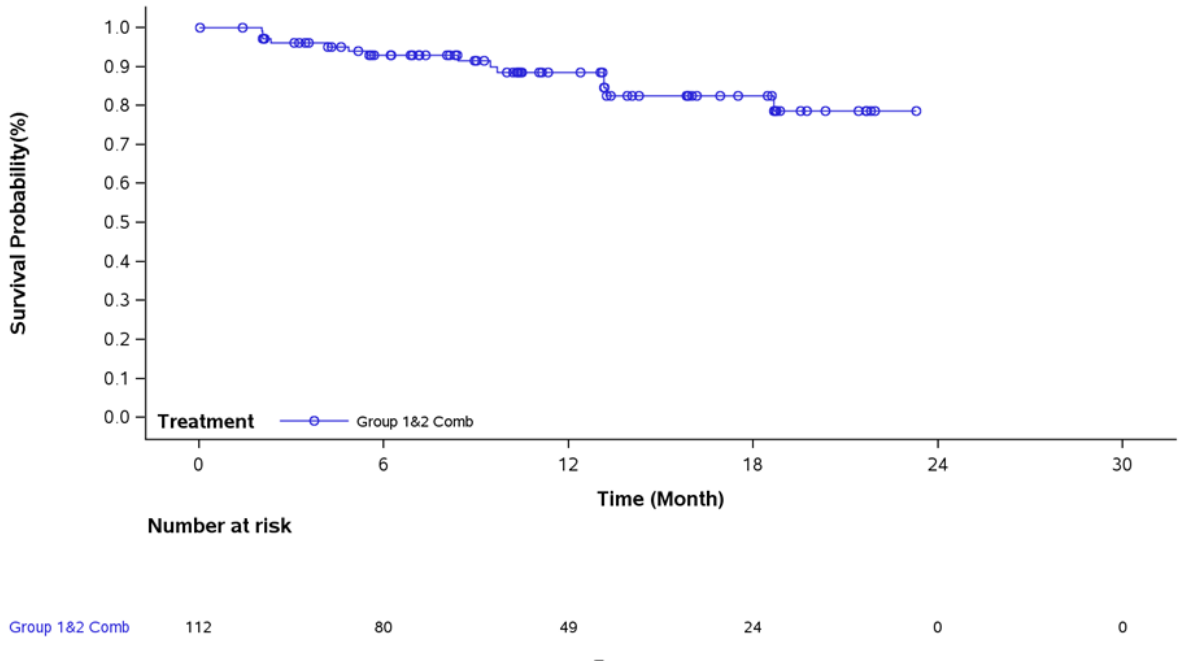


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Diarrhoe“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

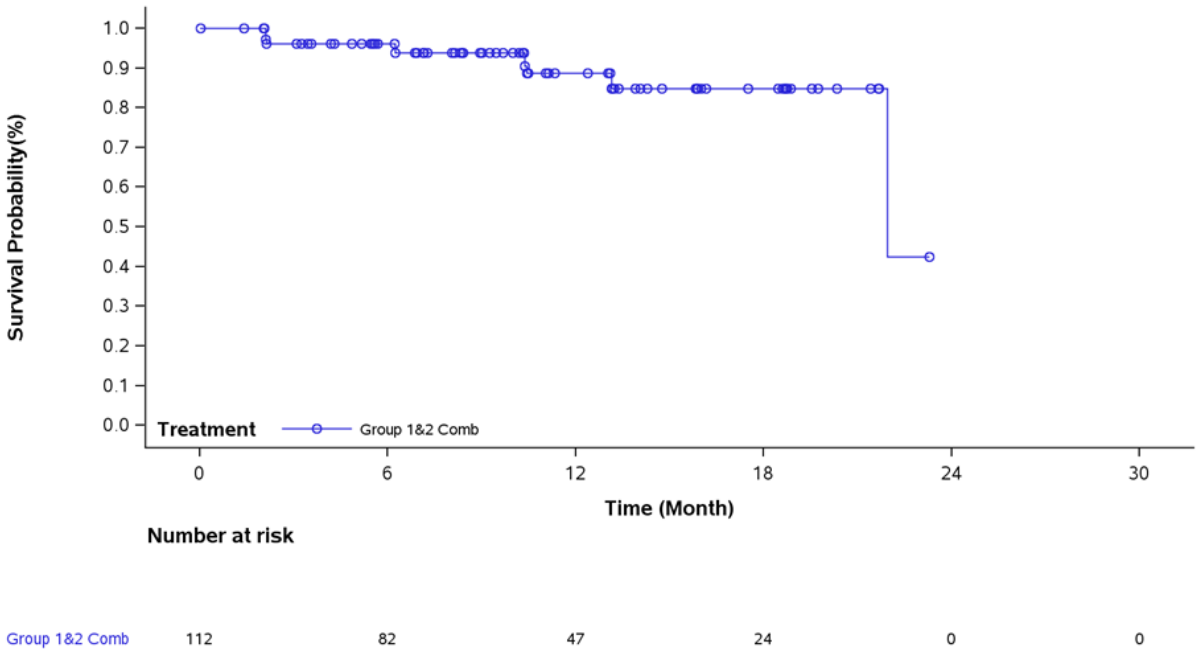


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Finanzielle Probleme“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**			
	n	**Ausgangswert MW (StD)**	**n**	**Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]**
Erschöpfung / Fatigue				
Baseline	107	28,4 (27,58)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	32,4 (27,43)	96	6,5 (23,47) [1,8; 11,3]
Zyklus 3, Tag 1	83	31,7 (27,22)	80	5,6 (24,17) [0,2; 11]
Zyklus 4, Tag 1	72	31,2 (24,78)	69	5,1 (26,5) [-1,3; 11,4]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 5, Tag 1	63	31,6 (23,38)	60	6,0 (25,25) [-0,5; 12,5]
Zyklus 6, Tag 1	54	29,0 (23,78)	52	3,6 (20,37) [-2,0; 9,3]
Zyklus 7, Tag 1	42	33,1 (24,72)	41	10,8 (22,43) [3,8; 17,9]
Zyklus 8, Tag 1	33	27,9 (21,72)	32	5,9 (22,93) [-2,4; 14,2]
Zyklus 9, Tag 1	24	31,0 (25,38)	23	10,1 (22,7) [0,3; 20]
Behandlungsende	52	33,3 (25,47)	50	7,4 (27,94) [-0,5; 15,4]
Schmerz				
Baseline	107	27,6 (31,40)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	24,7 (28,47)	96	-1,0 (26,91) [-6,5; 4,4]
Zyklus 3, Tag 1	83	21,7 (28,00)	80	-2,9 (29,62) [-9,5; 3,7]
Zyklus 4, Tag 1	72	23,8 (27,24)	69	-4,3 (26,91) [-10,8; 2,1]
Zyklus 5, Tag 1	63	22,0 (25,72)	60	-3,6 (25,13) [-10,1; 2,9]
Zyklus 6, Tag 1	54	18,5 (23,72)	52	-5,4 (25,08) [-12,4; 1,5]
Zyklus 7, Tag 1	42	19,4 (25,48)	41	-8,5 (27,67) [-17,3; 0,2]
Zyklus 8, Tag 1	34	11,8 (19,48)	33	-12,6 (26,36) [-22,0; -3,3]
Zyklus 9, Tag 1	24	10,4 (16,89)	23	-11,6 (26,32) [-23,0; -0,2]
Behandlungsende	52	28,8 (31,16)	50	6,3 (30,28) [-2,3; 14,9]
Übelkeit / Erbrechen				
Baseline	107	5,1 (12,20)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	4,5 (11,33)	96	-0,5 (12,2) [-3,0; 2,0]
Zyklus 3, Tag 1	83	3,8 (11,14)	80	-1,3 (13,98) [-4,4; 1,9]
Zyklus 4, Tag 1	72	4,6 (12,89)	69	0,2 (15,26) [-3,4; 3,9]
Zyklus 5, Tag 1	63	5,6 (13,39)	60	1,4 (13,48) [-2,1; 4,9]
Zyklus 6, Tag 1	54	4,9 (10,56)	52	1,0 (12,09) [-2,4; 4,3]
Zyklus 7, Tag 1	42	4,4 (10,45)	41	1,2 (13,64) [-3,1; 5,5]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 8, Tag 1	33	3,5 (10,00)	32	1,0 (12,66) [-3,5; 5,6]
Zyklus 9, Tag 1	24	0 (0)	23	-0,7 (3,48) [-2,2; 0,8]
Behandlungsende	52	3,8 (8,49)	50	1,0 (10,86) [-2,1; 4,1]
Dyspnoe				
Baseline	106	15,7 (25,70)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	16,3 (24,84)	95	1,1 (23,55) [-3,7; 5,8]
Zyklus 3, Tag 1	83	14,9 (25,10)	79	0,0 (23,27) [-5,2; 5,2]
Zyklus 4, Tag 1	72	14,8 (23,66)	68	1,0 (23,02) [-4,6; 6,6]
Zyklus 5, Tag 1	62	13,4 (21,31)	58	-1,1 (27,19) [-8,3; 6,0]
Zyklus 6, Tag 1	54	14,2 (17,85)	51	-2,0 (18,15) [-7,1; 3,1]
Zyklus 7, Tag 1	42	16,7 (21,15)	40	1,7 (24,98) [-6,3; 9,7]
Zyklus 8, Tag 1	33	17,2 (20,62)	32	4,2 (18,45) [-2,5; 10,8]
Zyklus 9, Tag 1	24	8,3 (17,72)	22	0,0 (10,29) [-4,6; 4,6]
Behandlungsende	52	21,8 (26,31)	50	8,0 (25,7) [0,7; 15,3]
Schlaflosigkeit				
Baseline	107	27,7 (30,88)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	24,7 (29,82)	96	-1,0 (23,42) [-5,8; 3,7]
Zyklus 3, Tag 1	83	24,1 (30,05)	80	-2,5 (26,93) [-8,5; 3,5]
Zyklus 4, Tag 1	72	24,1 (28,65)	69	-3,4 (23,67) [-9,1; 2,3]
Zyklus 5, Tag 1	63	24,3 (30,65)	60	-2,2 (32,4) [-10,6; 6,1]
Zyklus 6, Tag 1	54	17,3 (28,03)	52	-7,7 (27,70) [-15,4; 0,0]
Zyklus 7, Tag 1	42	22,2 (30,94)	41	-2,4 (33,66) [-13,1; 8,2]
Zyklus 8, Tag 1	33	22,2 (28,46)	32	0,0 (31,68) [-11,4; 11,4]
Zyklus 9, Tag 1	24	26,4 (29,45)	23	8,7 (20,64) [-0,2; 17,6]
Behandlungsende	52	25,6 (28,48)	50	0,0 (31,59) [-9,0; 9,0]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Appetitverlust				
Baseline	106	15,2 (26,11)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	14,0 (24,70)	95	-1,1 (27,27) [-6,6; 4,5]
Zyklus 3, Tag 1	81	12,8 (23,31)	77	-3,9 (21,61) [-8,8; 1,0]
Zyklus 4, Tag 1	72	14,8 (27,91)	68	-2,5 (29,54) [-9,6; 4,7]
Zyklus 5, Tag 1	63	13,2 (28,42)	59	-1,7 (28,65) [-9,2; 5,8]
Zyklus 6, Tag 1	54	11,1 (22,43)	51	-2,0 (27,01) [-9,6; 5,6]
Zyklus 7, Tag 1	42	11,1 (22,89)	41	-2,4 (28,27) [-11,4; 6,5]
Zyklus 8, Tag 1	33	11,1 (19,84)	31	-5,4 (25,96) [-14,9; 4,1]
Zyklus 9, Tag 1	24	12,5 (25,66)	23	0,0 (33,33) [-14,4; 14,4]
Behandlungsende	52	13,5 (24,93)	50	0,7 (27,35) [-7,1; 8,4]
Obstipation				
Baseline	106	7,2 (15,94)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	9,0 (18,87)	95	1,8 (21,4) [-2,6; 6,1]
Zyklus 3, Tag 1	82	7,3 (15,73)	78	0,0 (20,1) [-4,5; 4,5]
Zyklus 4, Tag 1	72	6,9 (17,64)	68	-1,0 (20,74) [-6,0; 4,0]
Zyklus 5, Tag 1	63	7,9 (18,66)	59	0,6 (21,88) [-5,1; 6,3]
Zyklus 6, Tag 1	54	4,9 (11,95)	52	-1,9 (17,97) [-6,9; 3,1]
Zyklus 7, Tag 1	42	9,5 (21,19)	41	3,3 (12,48) [-0,7; 7,2]
Zyklus 8, Tag 1	33	6,1 (13,06)	32	-2,1 (16,8) [-8,1; 4,0]
Zyklus 9, Tag 1	24	11,1 (18,82)	23	4,3 (23,15) [-5,7; 14,4]
Behandlungsende	52	8,3 (19,66)	50	1,3 (20,16) [-4,4; 7,1]
Diarrhoe				
Baseline	106	7,9 (16,94)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	8,7 (19,89)	95	1,4 (22,76) [-3,2; 6,0]
Zyklus 3, Tag 1	83	8,8 (21,52)	79	-0,8 (19,23) [-5,2; 3,5]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 4, Tag 1	72	6,9 (19,33)	68	-0,5 (21,92) [-5,8; 4,8]
Zyklus 5, Tag 1	63	8,5 (20,71)	59	0,0 (21,44) [-5,6; 5,6]
Zyklus 6, Tag 1	54	6,2 (17,22)	52	-0,6 (18,07) [-5,7; 4,4]
Zyklus 7, Tag 1	42	7,9 (23,06)	41	0,8 (17,46) [-4,7; 6,3]
Zyklus 8, Tag 1	34	2,0 (7,96)	33	-4,0 (13,84) [-8,9; 0,9]
Zyklus 9, Tag 1	24	4,2 (11,26)	23	1,4 (15,82) [-5,4; 8,3]
Behandlungsende	52	7,7 (19,38)	49	1,4 (17,95) [-3,8; 6,5]
Finanzprobleme				
Baseline	106	16,4 (25,72)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	13,7 (24,66)	95	-1,4 (23,28) [-6,1; 3,3]
Zyklus 3, Tag 1	82	11,0 (22,86)	78	-3,0 (22,91) [-8,2; 2,2]
Zyklus 4, Tag 1	72	11,1 (21,67)	68	-4,4 (22,23) [-9,8; 1,0]
Zyklus 5, Tag 1	63	8,5 (20,71)	59	-6,2 (21,86) [-11,9; -0,5]
Zyklus 6, Tag 1	54	11,7 (23,49)	52	-5,1 (26,72) [-12,6; 2,3]
Zyklus 7, Tag 1	42	15,9 (30,57)	41	0,8 (20,4) [-5,6; 7,3]
Zyklus 8, Tag 1	34	13,7 (26,10)	33	-1,0 (19,52) [-7,9; 5,9]
Zyklus 9, Tag 1	24	13,9 (21,80)	23	1,4 (15,82) [-5,4; 8,3]
Behandlungsende	52	12,8 (21,03)	49	2,0 (18,52) [-3,3; 7,4]

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 zeigten die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“ zu Zyklus 8 die deutlichste Verbesserung im Mittel um 12,63 Punkte. Für die übrigen Symptome und Einzelfragen lagen die mittleren Verbesserungen zwischen 1,96 Punkten für „Dyspnoe“ zu Zyklus 6 und 7,69 Punkten für „Schlaflosigkeit“

ebenfalls zu Zyklus 6. Das Symptom „Erschöpfung / Fatigue“ verschlechterte sich im Studienverlauf. Die deutlichste mittlere Verschlechterung betrug 10,84 Punkte zu Zyklus 7. Für „Übelkeit / Erbrechen“ wurden keine nennenswerten Veränderungen im Studienverlauf berichtet (Tabelle 4-75).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-48, Abbildung 4-49, Abbildung 4-50, Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56 dargestellt.

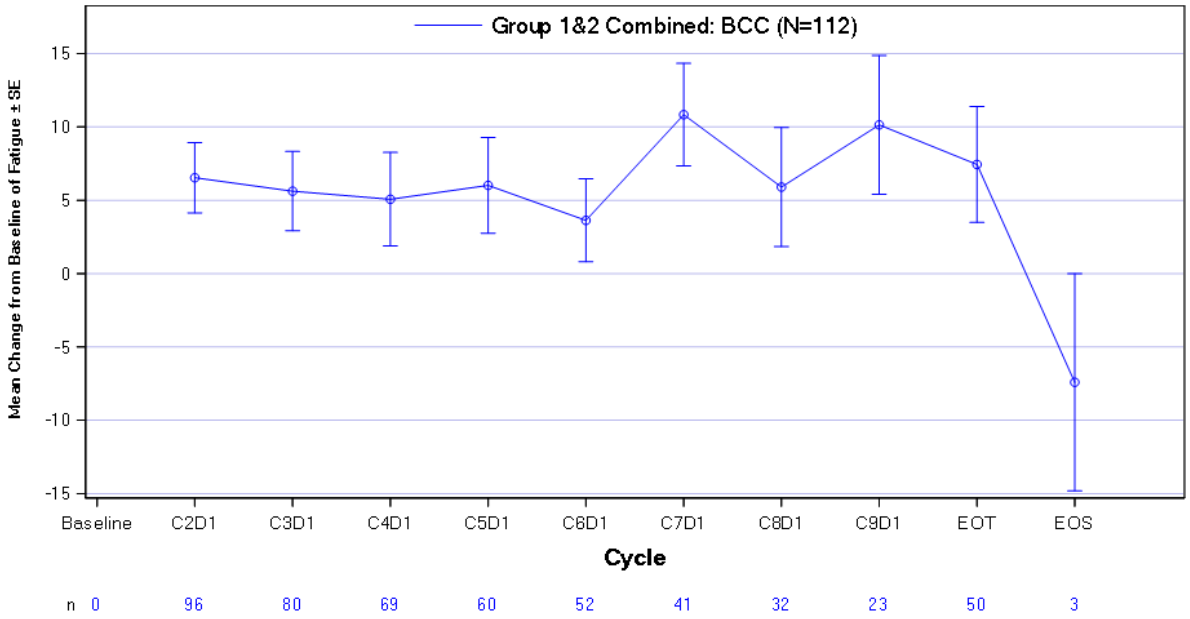


Abbildung 4-48: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

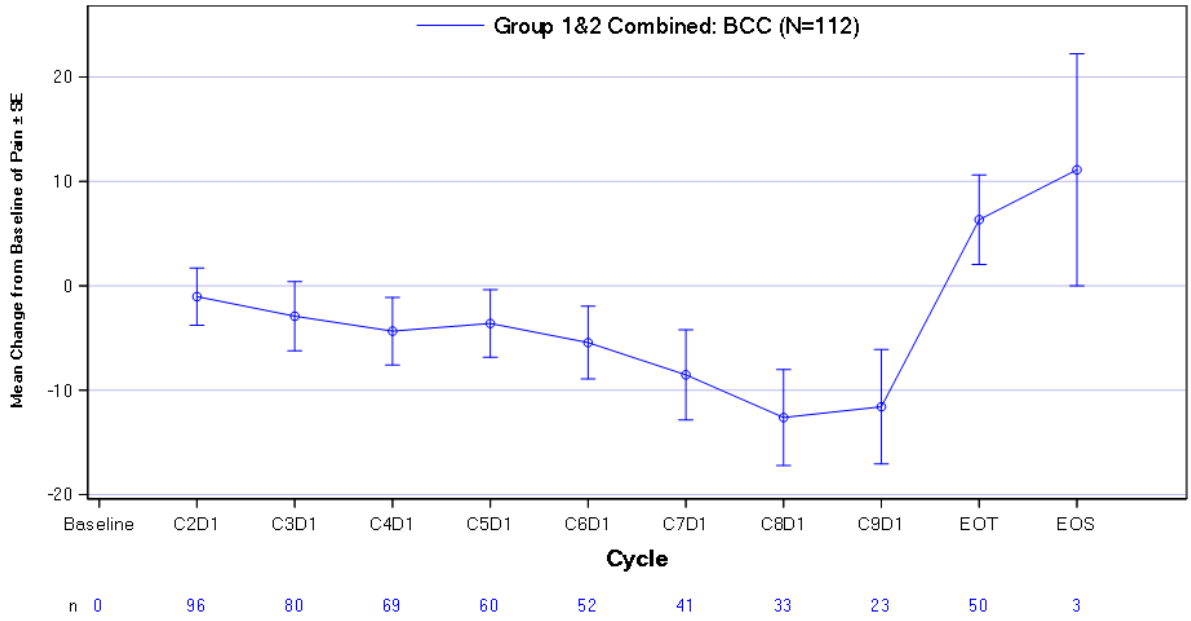


Abbildung 4-49: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

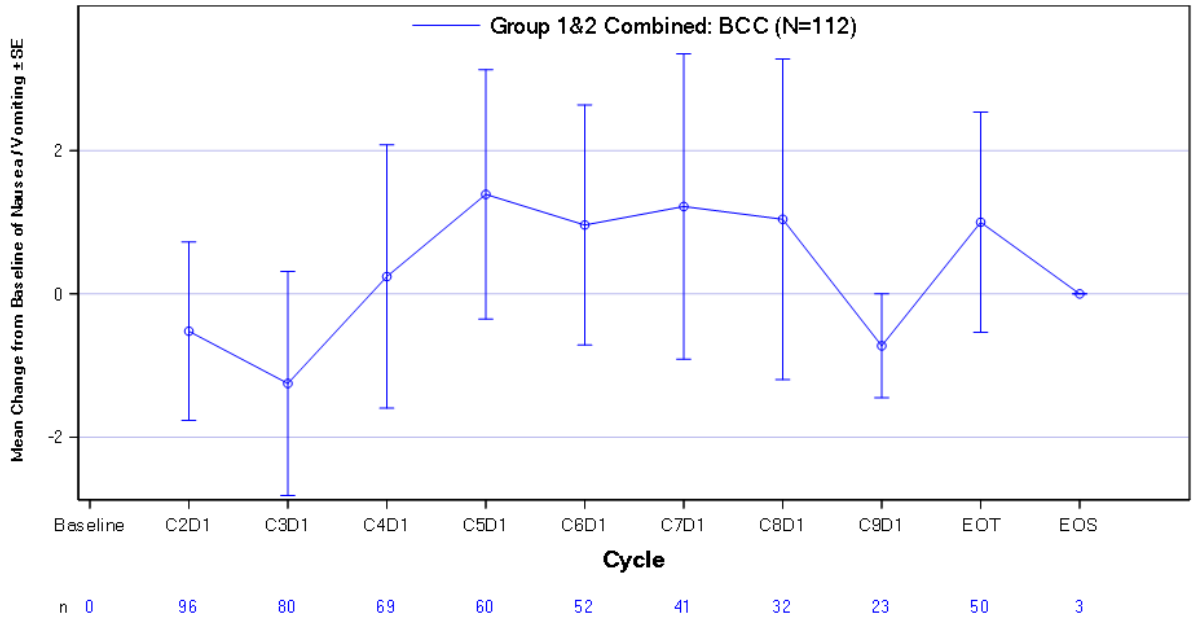


Abbildung 4-50: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

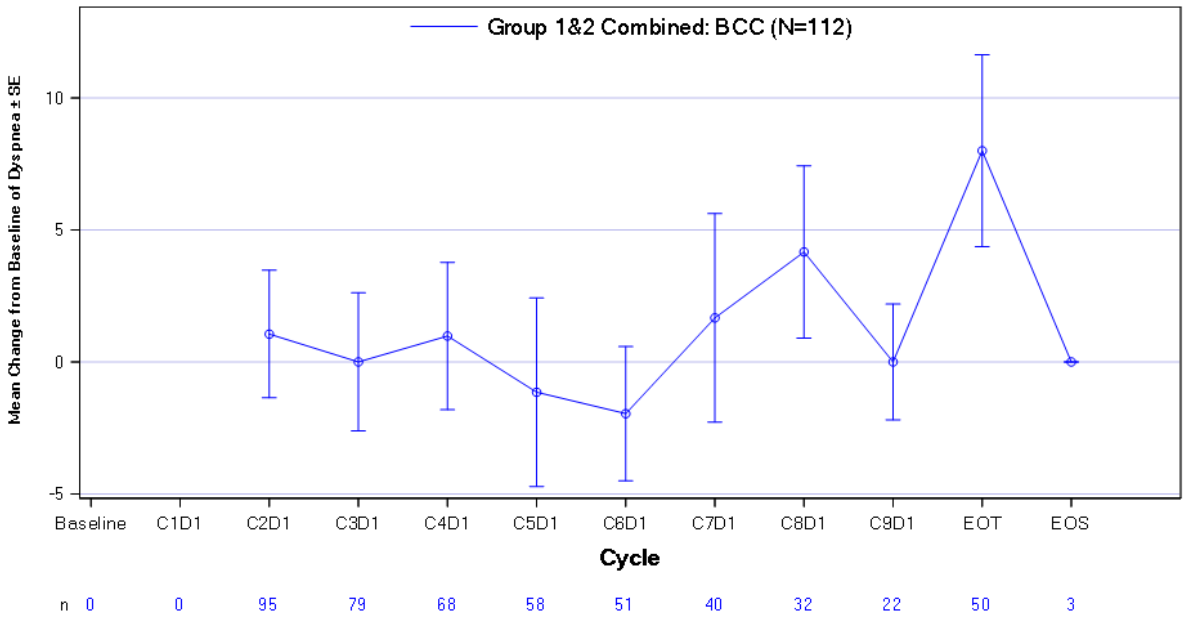


Abbildung 4-51: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

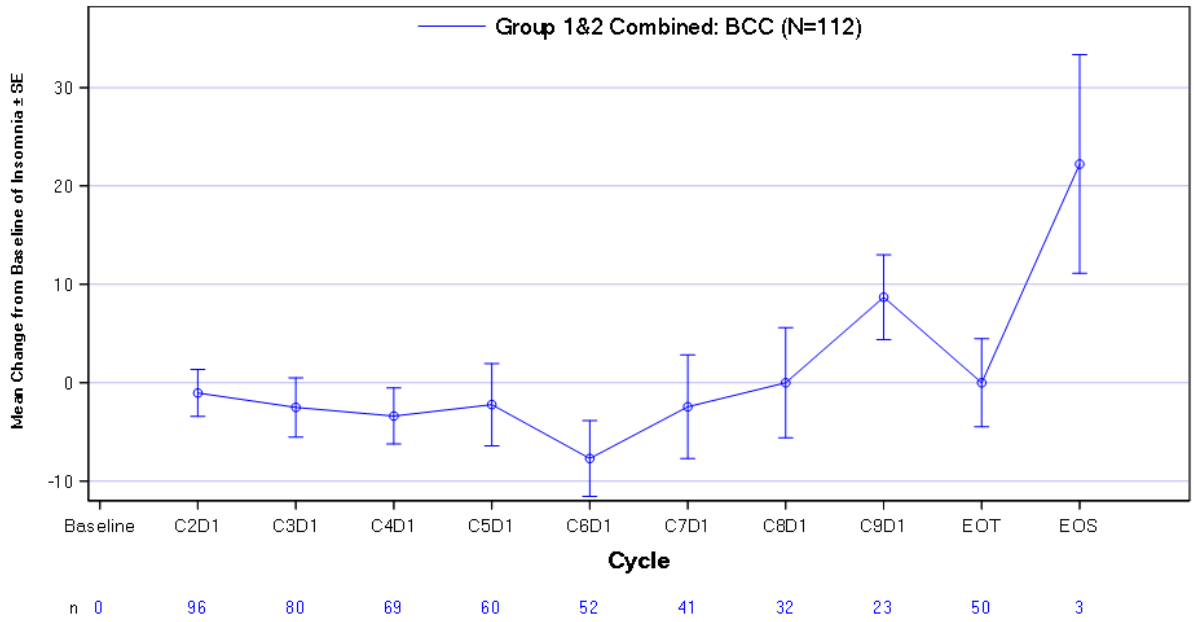


Abbildung 4-52: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

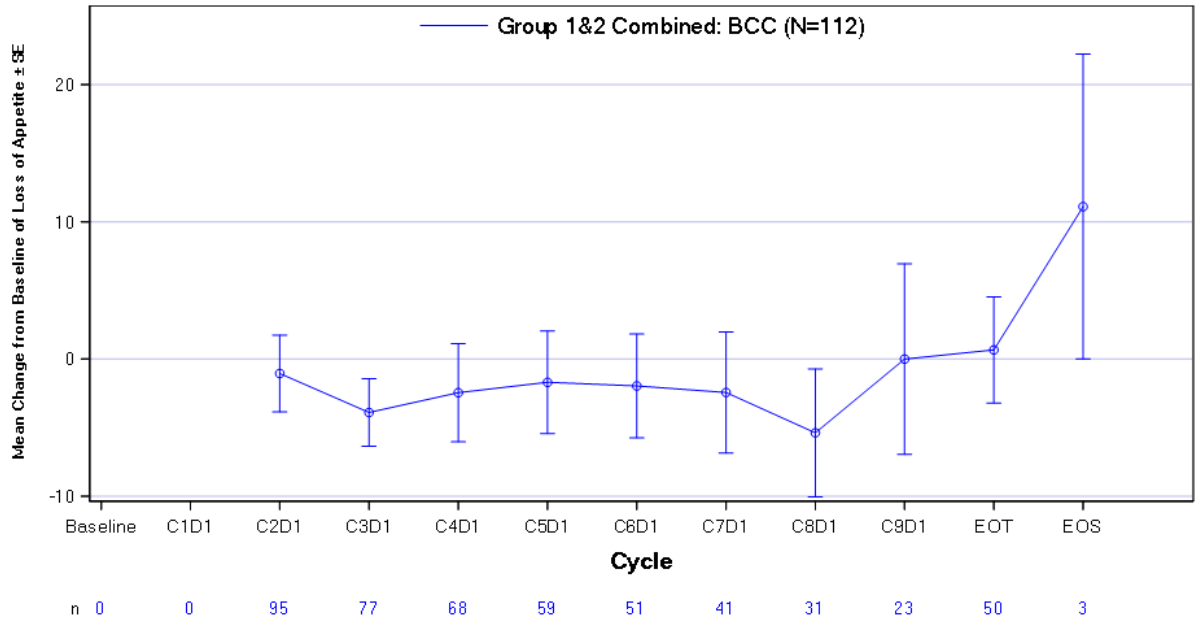


Abbildung 4-53: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

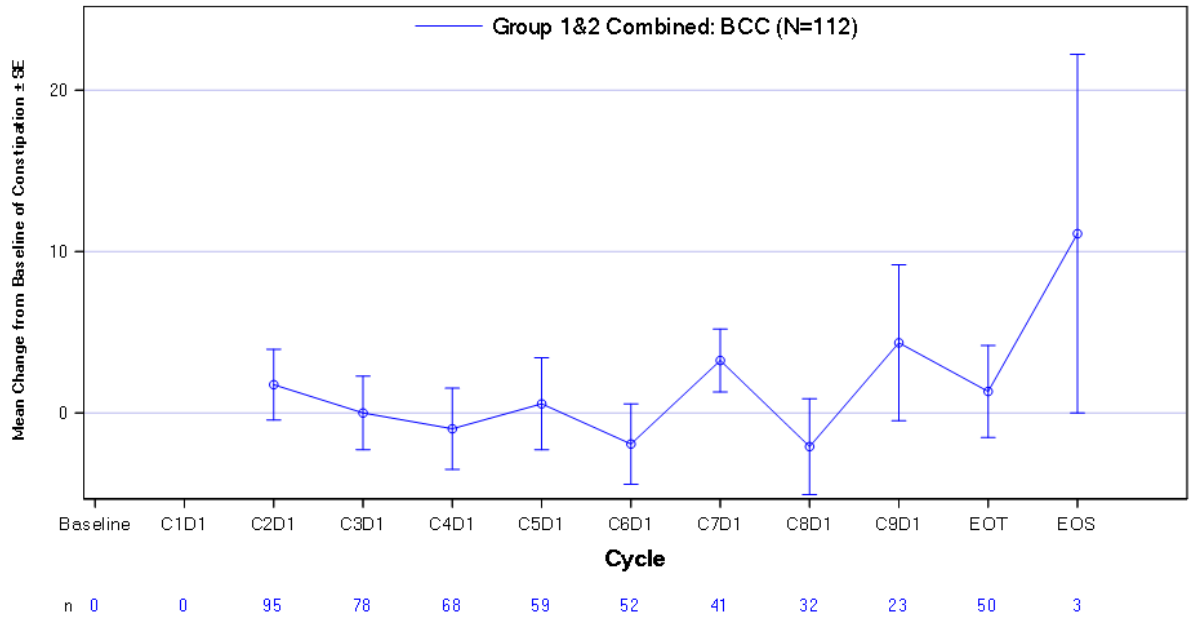


Abbildung 4-54: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

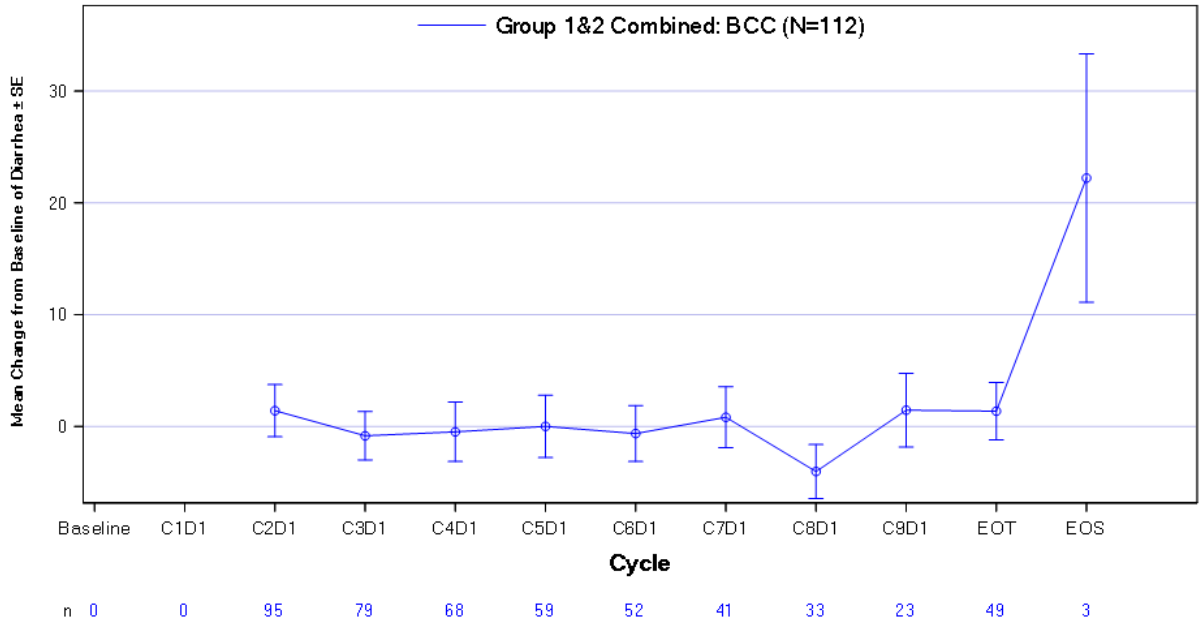


Abbildung 4-55: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

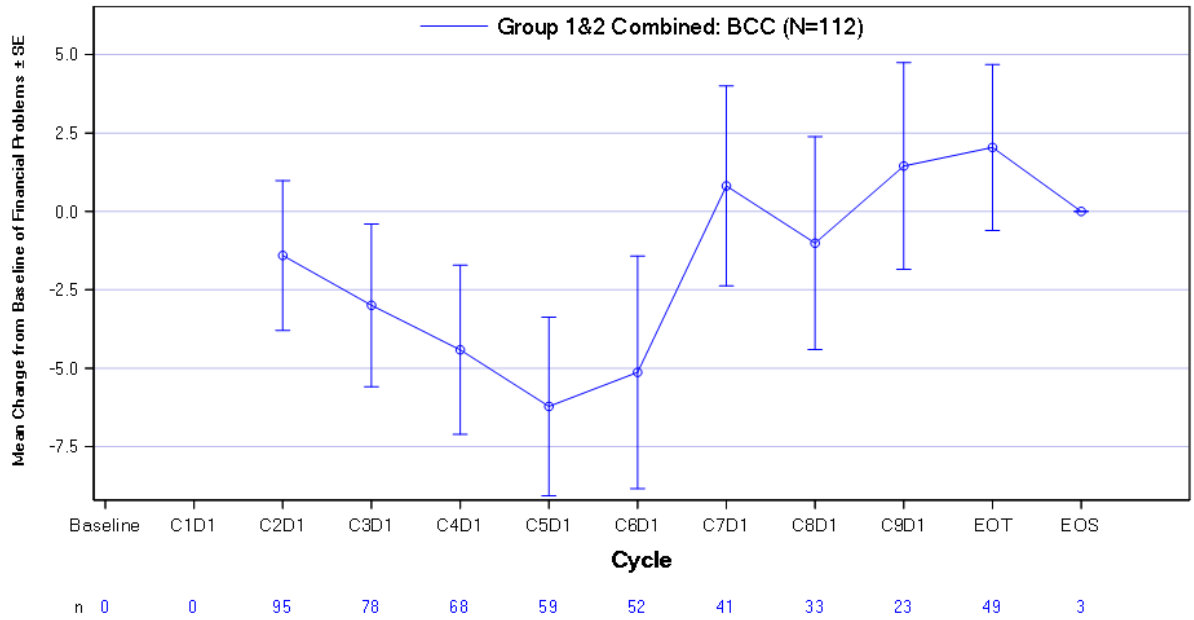


Abbildung 4-56: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: 1. Physische Funktion (Fragen 1 – 5) 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7) 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) 5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC-QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Für die TTE-Analysen wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verbesserung / ersten Verschlechterung sowie bis zur anhaltenden Verbesserung / anhaltenden Verschlechterung um jeweils ≥ 10 Punkte einschließlich 95 %-KI anhand der Kaplan-Meier-Methode abgebildet. Patienten ohne Verschlechterung / Verbesserung um ≥ 10 Punkte im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Fehlende Werte für erste Verbesserung und erste Verschlechterung wurden als Non-Responder imputiert (NRI). Fehlende Werte wurden für anhaltende Verbesserung und anhaltende Verschlechterung um ≥ 10 Punkte mittels LOCF imputiert. Zusätzlich erfolgte die deskriptive Darstellung der Veränderung zu den einzelnen Behandlungszyklen gegenüber Baseline anhand von MW (StD), einschließlich 95 %-KI. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; StD: Standardabweichung (*standard deviation*); TTE: Time-to-Event

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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.

Zur Information über die Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung wird auf Tabelle 4-72 und den zugehörigen Fließtext verwiesen.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte	Erste Verschlechterung um ≤ -10 Punkte
Physische Funktion		
n1 (%)	25 (22,3)	55 (49,1)
n2 (%)	87 (77,7)	57 (50,9)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	13,14 [6,28; 15,87]
Rollenfunktion		
n1 (%)	35 (31,3)	69 (61,6)
n2 (%)	77 (68,8)	43 (38,4)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [15,87; NC]	6,21 [4,17; 8,31]

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte	**Erste Verschlechterung um ≤ -10 Punkte**
Emotionale Funktion		
n1 (%)	33 (29,5)	50 (44,6)
n2 (%)	79 (70,5)	62 (55,4)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	13,08 [8,38; NC]
Kognitive Funktion		
n1 (%)	30 (26,8)	59 (52,7)
n2 (%)	82 (73,2)	53 (47,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [18,92; NC]	8,38 [6,31; 13,14]
Soziale Funktion		
n1 (%)	39 (34,8)	45 (40,2)
n2 (%)	73 (65,2)	67 (59,8)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [13,17; NC]	18,66 [10,35; NC]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL		
n1 (%)	38 (33,9)	53 (47,3)
n2 (%)	74 (66,1)	59 (52,7)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [10,68; NC]	13,11 [8,31; 18,66]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; QoL: Lebensqualität (quality of life)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für keine Funktion des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline lag zwischen 6,21 Monaten für „Rollenfunktion“ und 18,66 Monaten für „Soziale Funktion“ (Tabelle 4-78).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59, Abbildung 4-60, Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68 dargestellt.

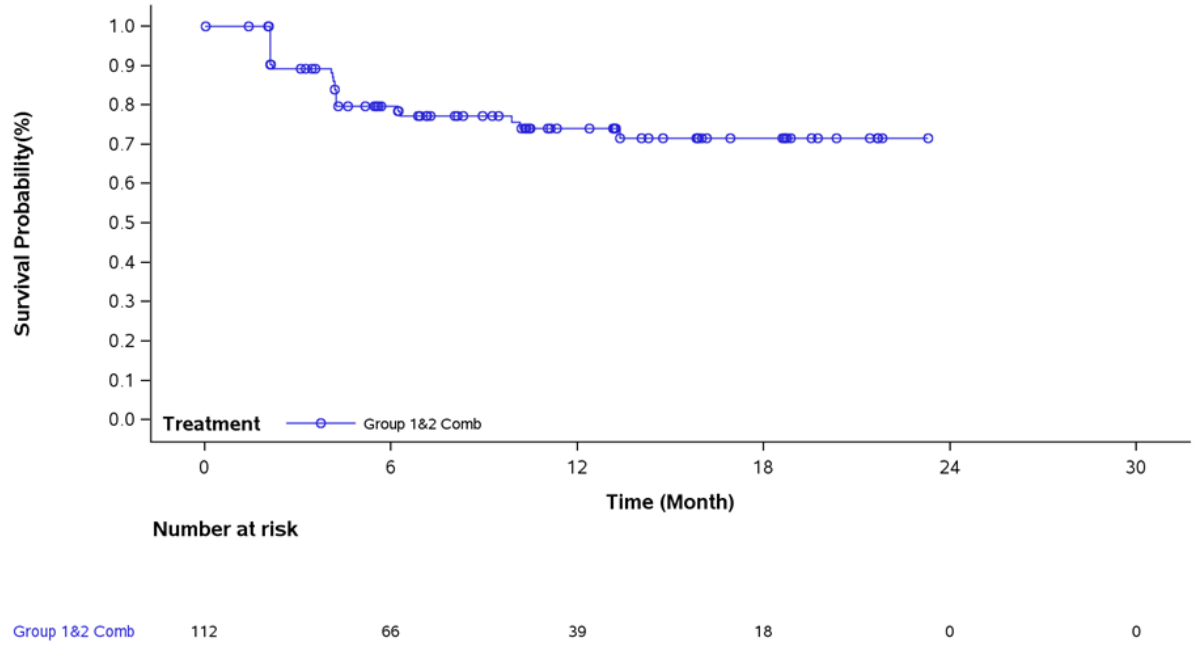


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

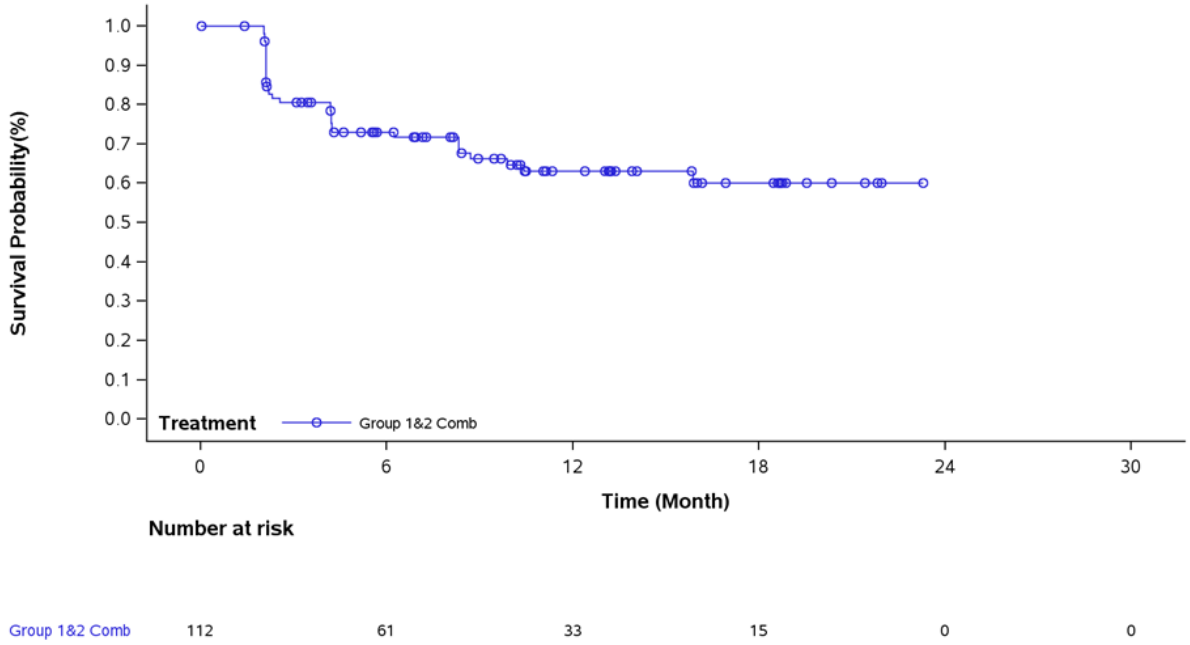


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set

Quelle: (Regeneron 2021a)

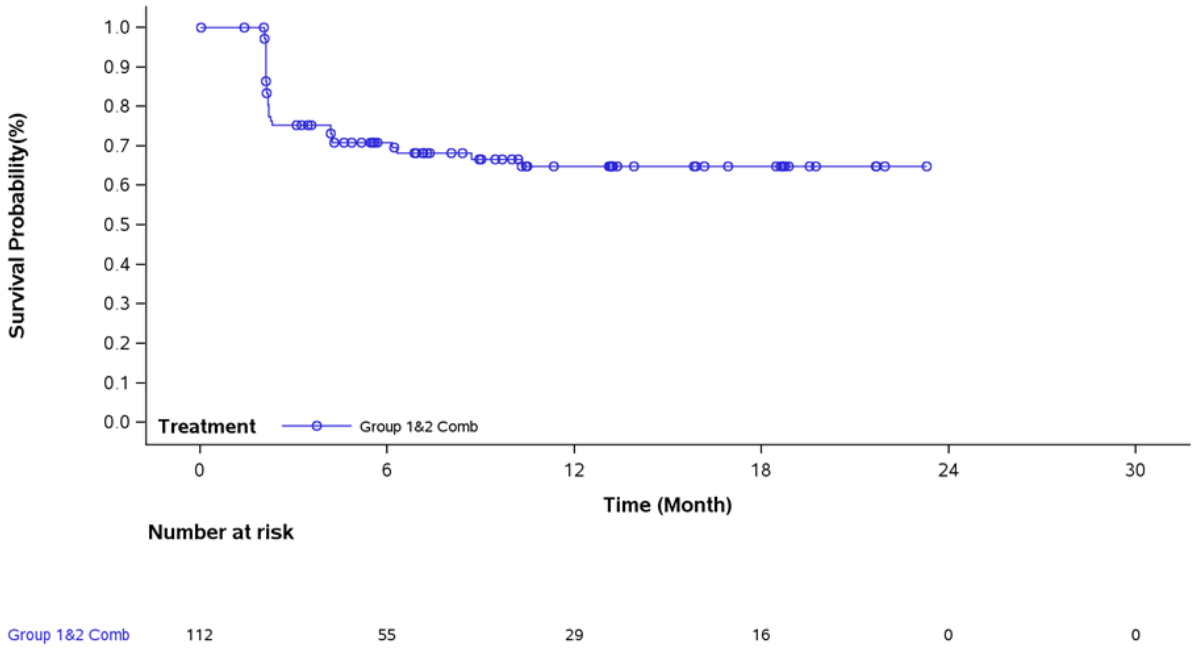


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

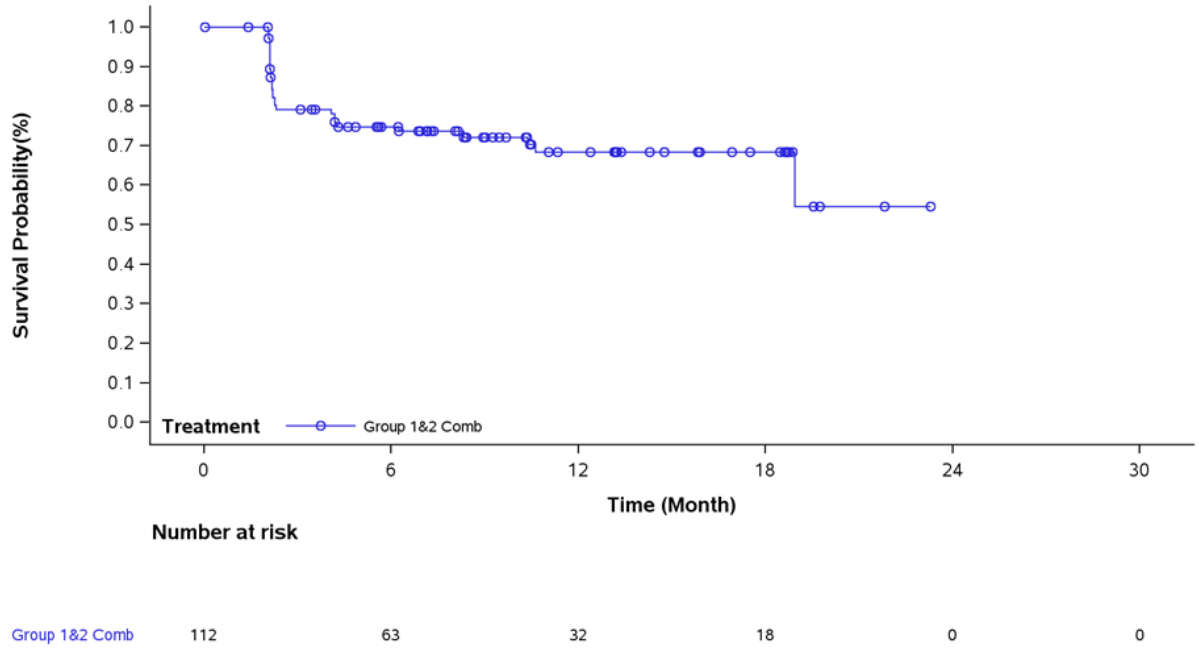


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

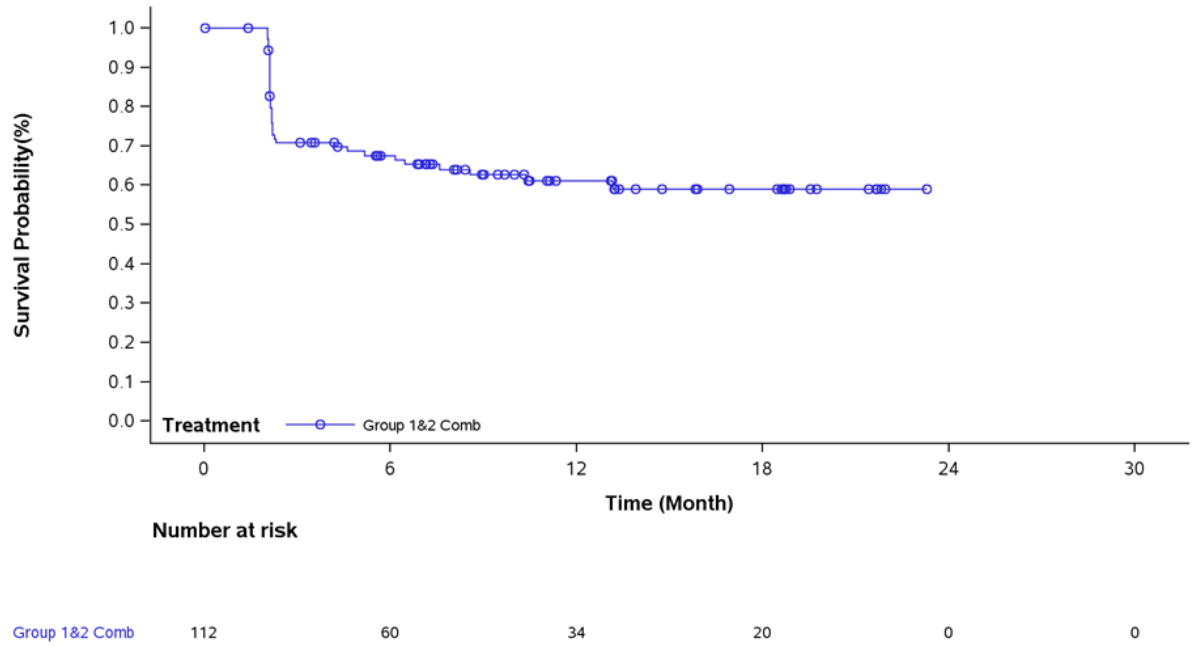


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

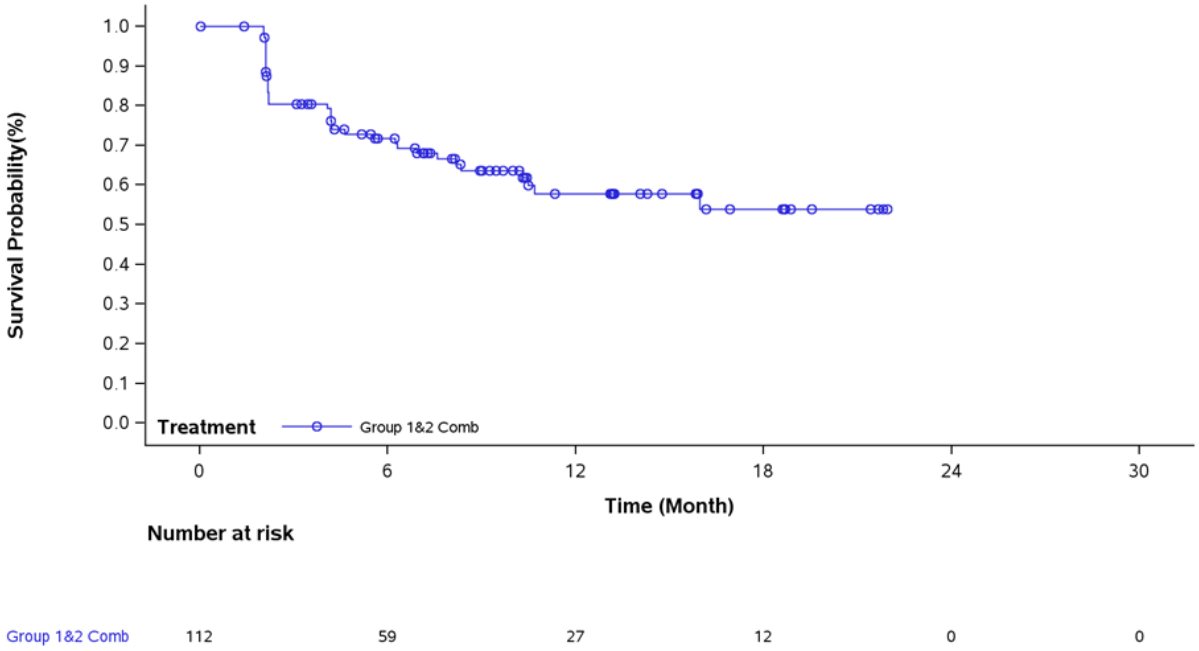


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

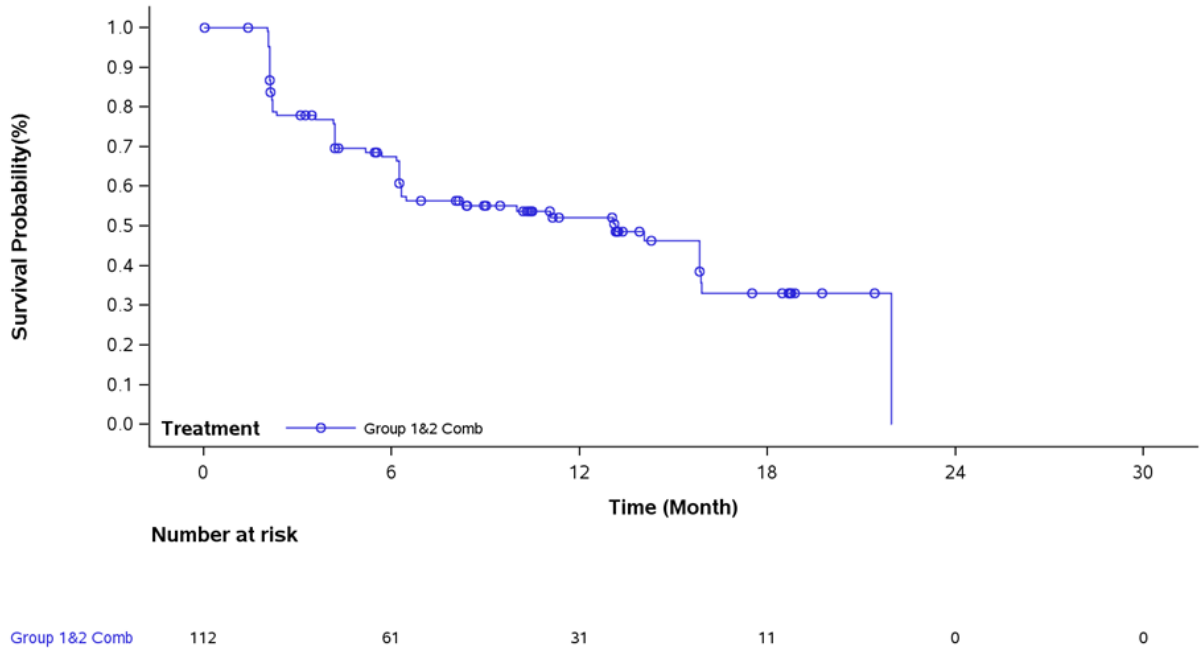


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

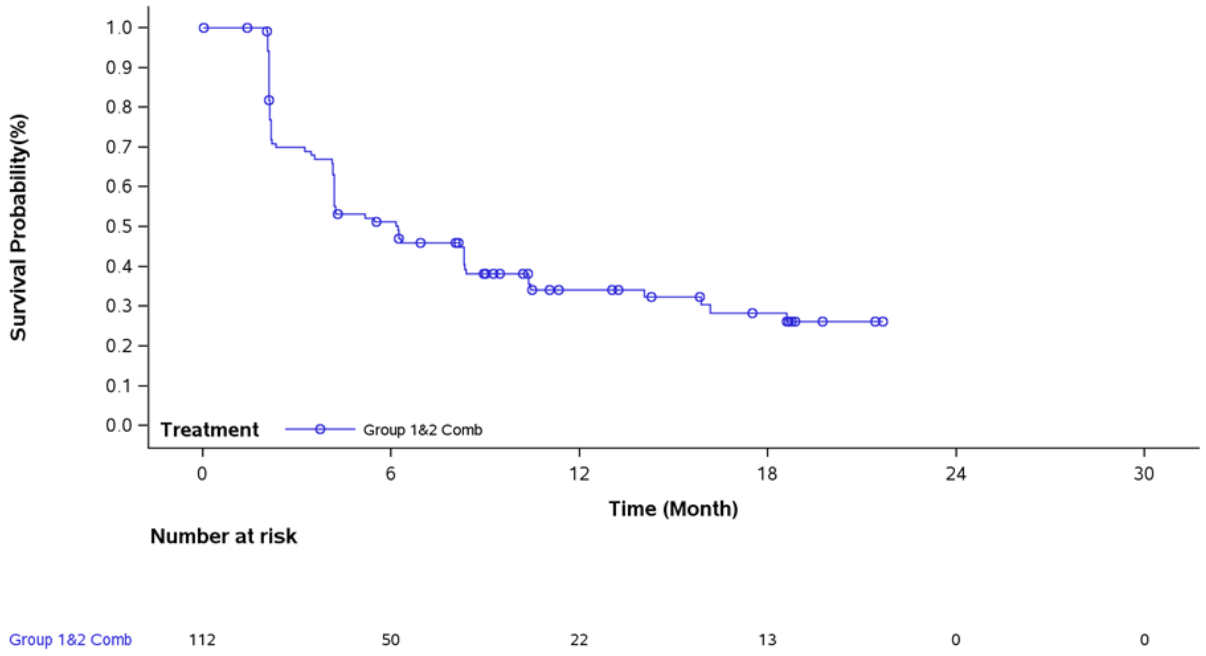


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

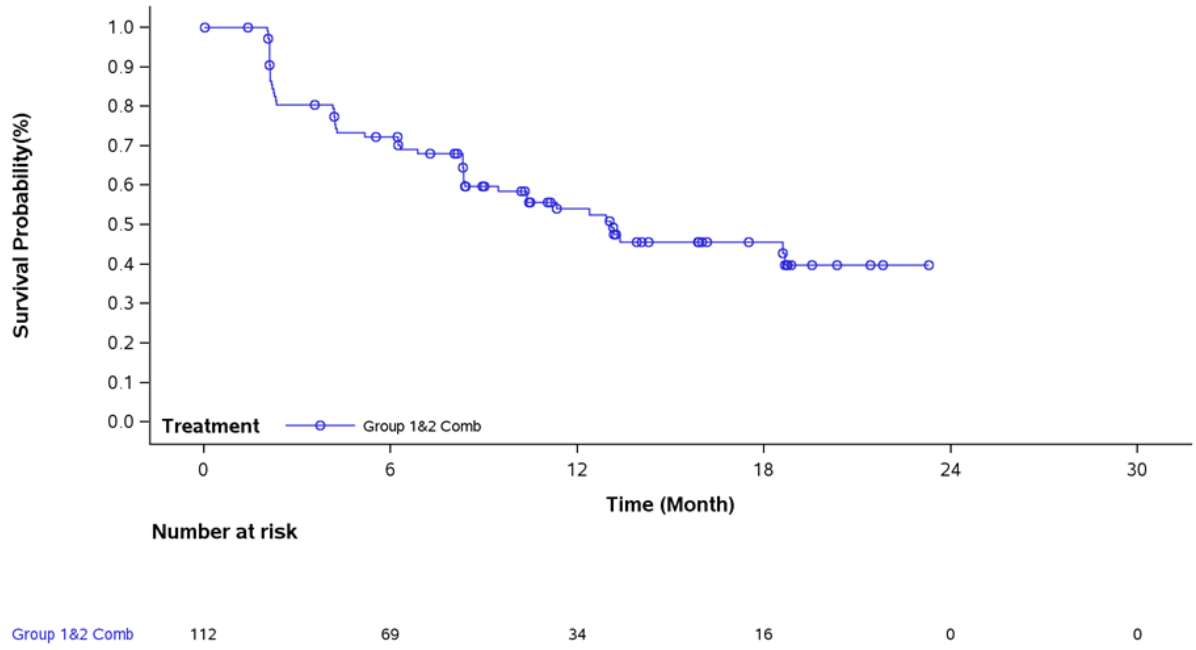


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

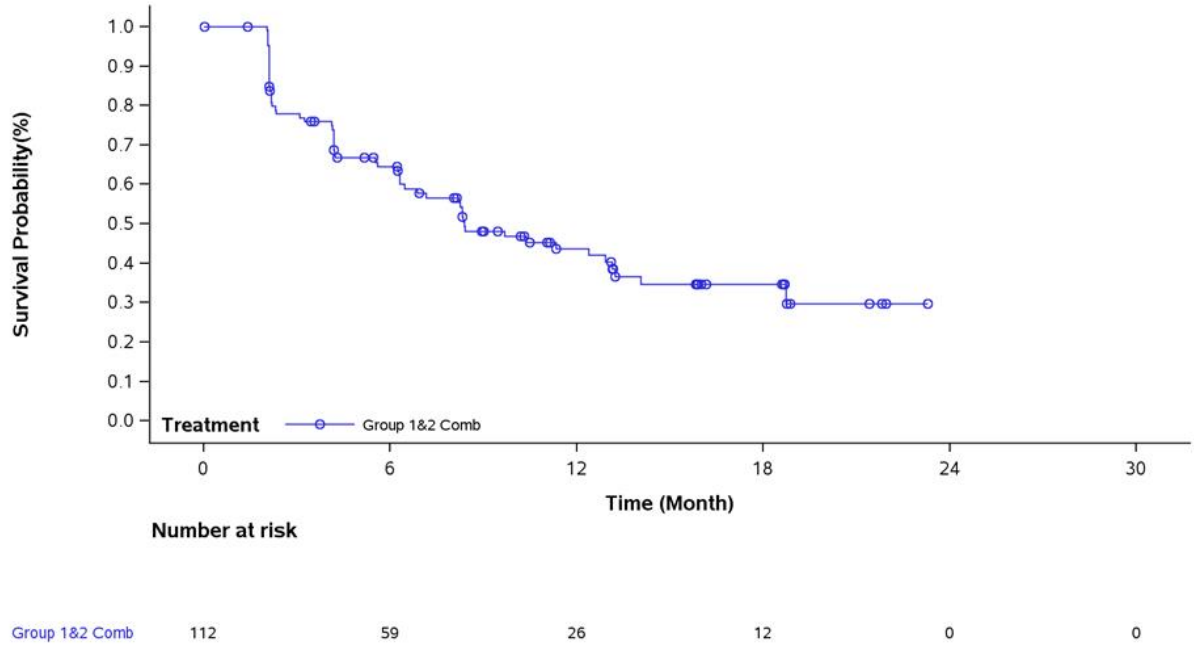


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

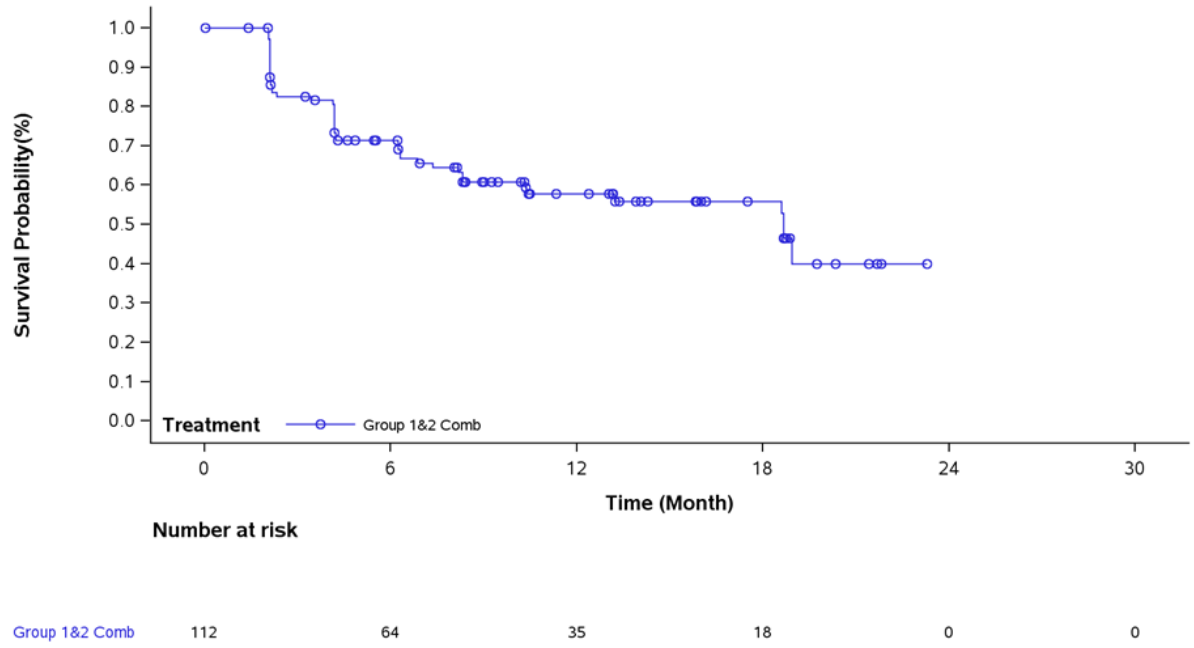


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

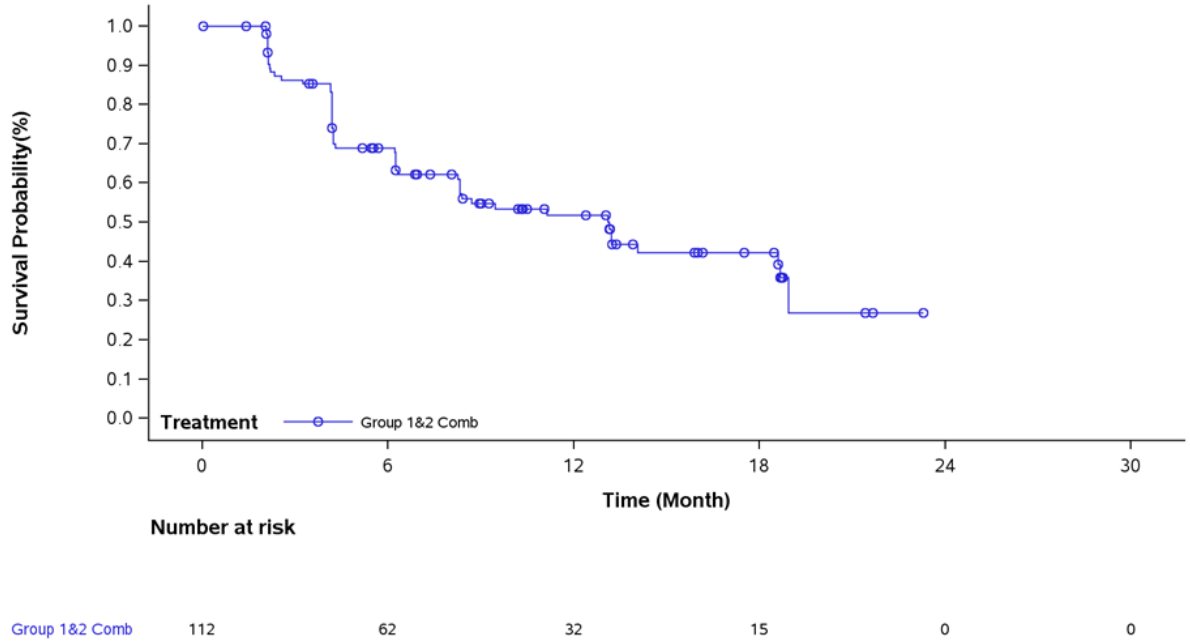


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation;
Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**	
	Anhaltende Verbesserung um ≥ 10 Punkte	**Anhaltende Verschlechterung um ≥ -10 Punkte**
Physische Funktion		
n1 (%)	11 (9,8)	32 (28,6)
n2 (%)	101 (90,2)	80 (71,4)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	21,95 [16,92; NC]
Rollenfunktion		
n1 (%)	16 (14,3)	44 (39,3)
n2 (%)	96 (85,7)	68 (60,7)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,60 [14,06; NC]
Emotionale Funktion		
n1 (%)	15 (13,4)	33 (29,5)
n2 (%)	97 (86,6)	79 (70,5)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	19,75 [18,60; NC]

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Anhaltende Verbesserung um ≥ 10 Punkte	**Anhaltende Verschlechterung um ≥ -10 Punkte**
Kognitive Funktion		
n1 (%)	10 (8,9)	39 (34,8)
n2 (%)	102 (91,1)	73 (65,2)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,73 [14,06; NC]
Soziale Funktion		
n1 (%)	26 (23,2)	31 (27,7)
n2 (%)	86 (76,8)	81 (72,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,92 [18,60; NC]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL		
n1 (%)	17 (15,2)	31 (27,7)
n2 (%)	95 (84,8)	81 (72,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	18,92 [18,60; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); QoL: Lebensqualität (quality of life)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurde die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für keine Funktion des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline lag zwischen 18,60 Monaten für „Rollenfunktion“ und 21,95 Monaten für „Physische Funktion“ (Tabelle 4-79).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-69, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71, Abbildung 4-72, Abbildung 4-73, Abbildung 4-74, Abbildung 4-75, Abbildung 4-76, Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80 dargestellt.

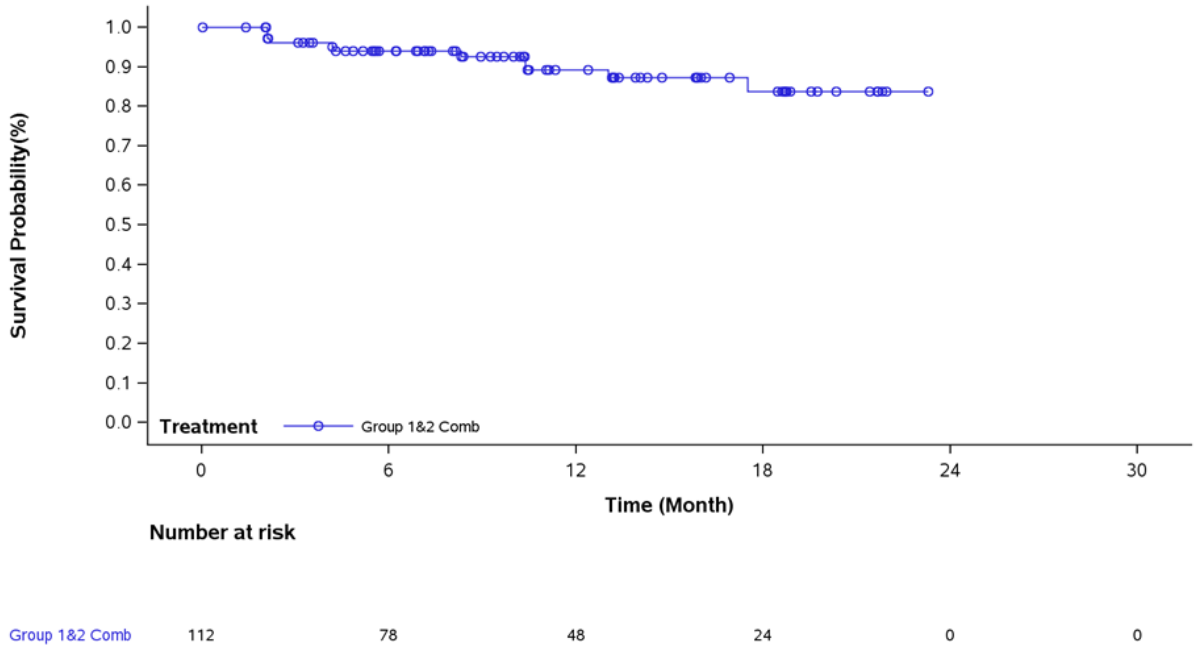


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

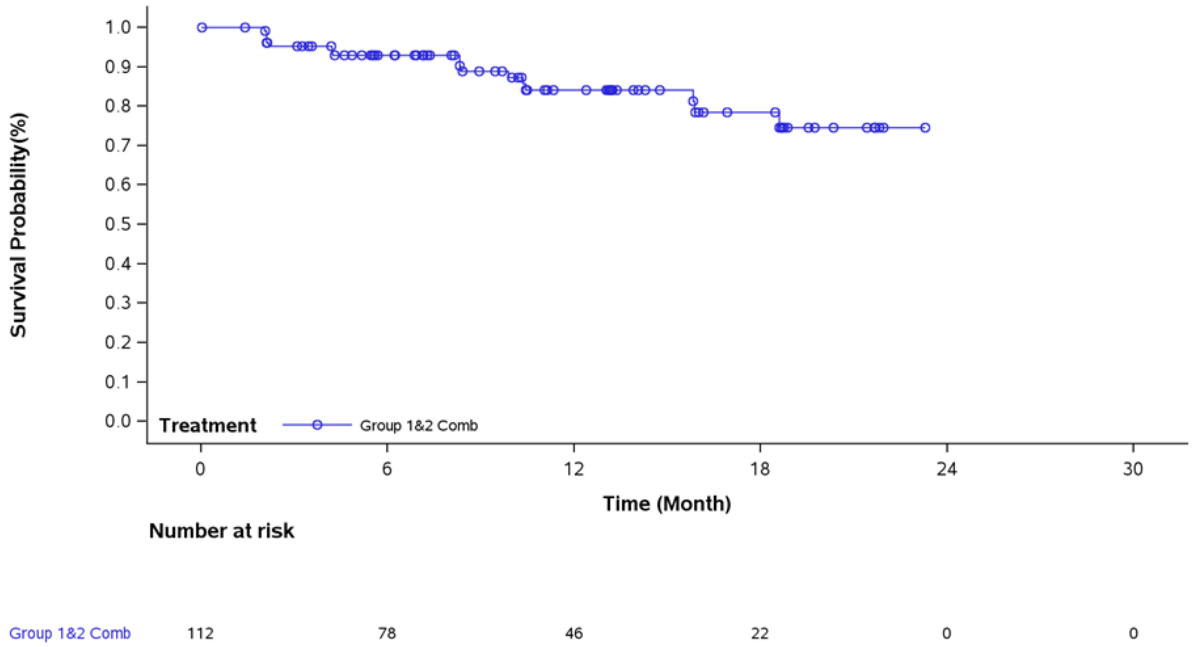


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

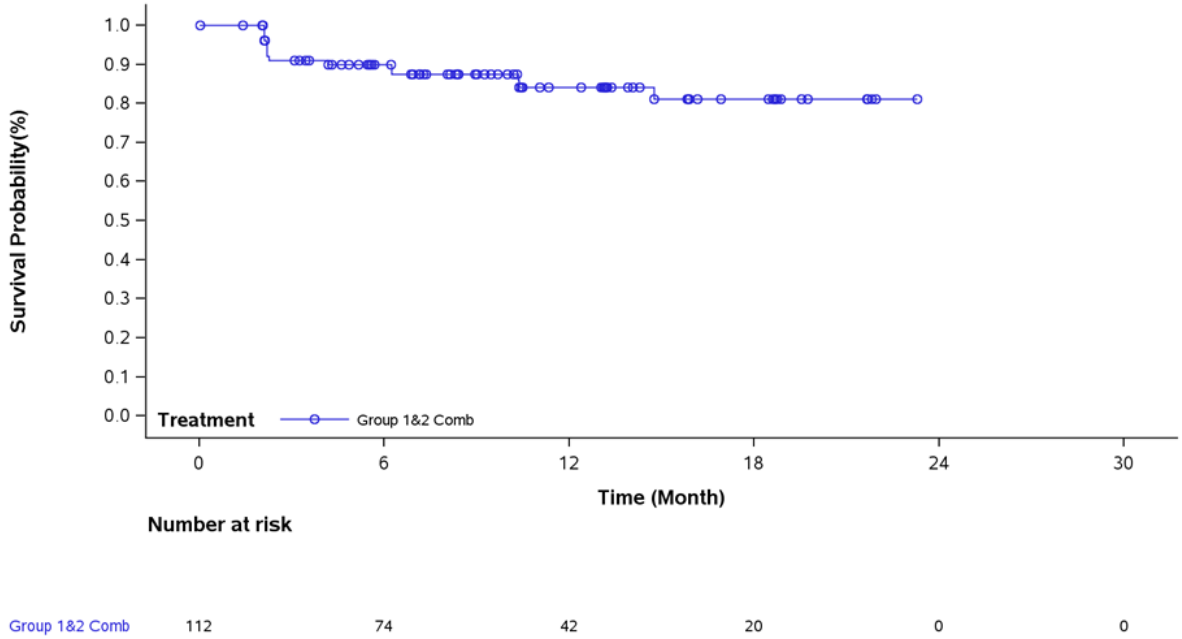


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

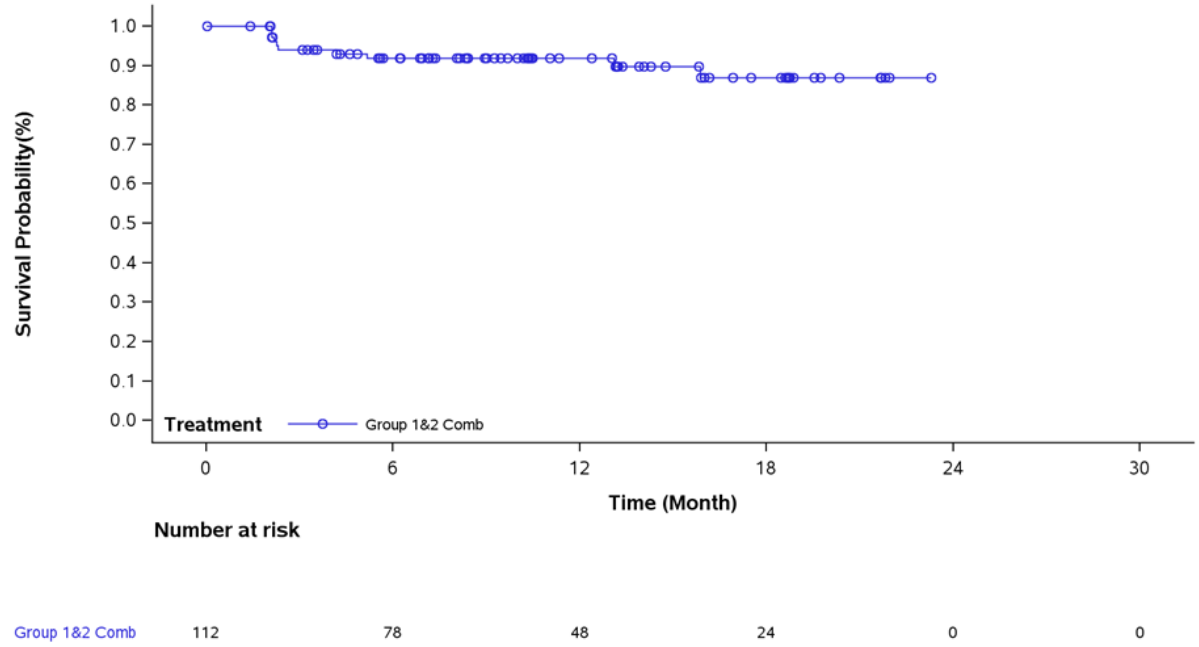


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

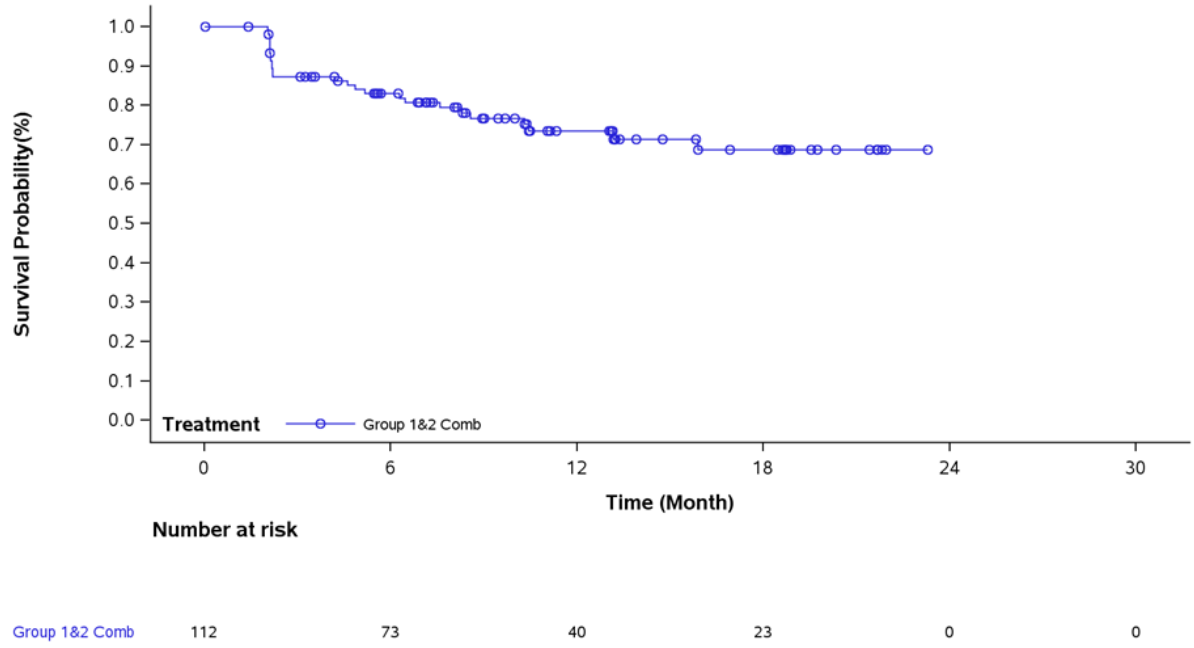


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

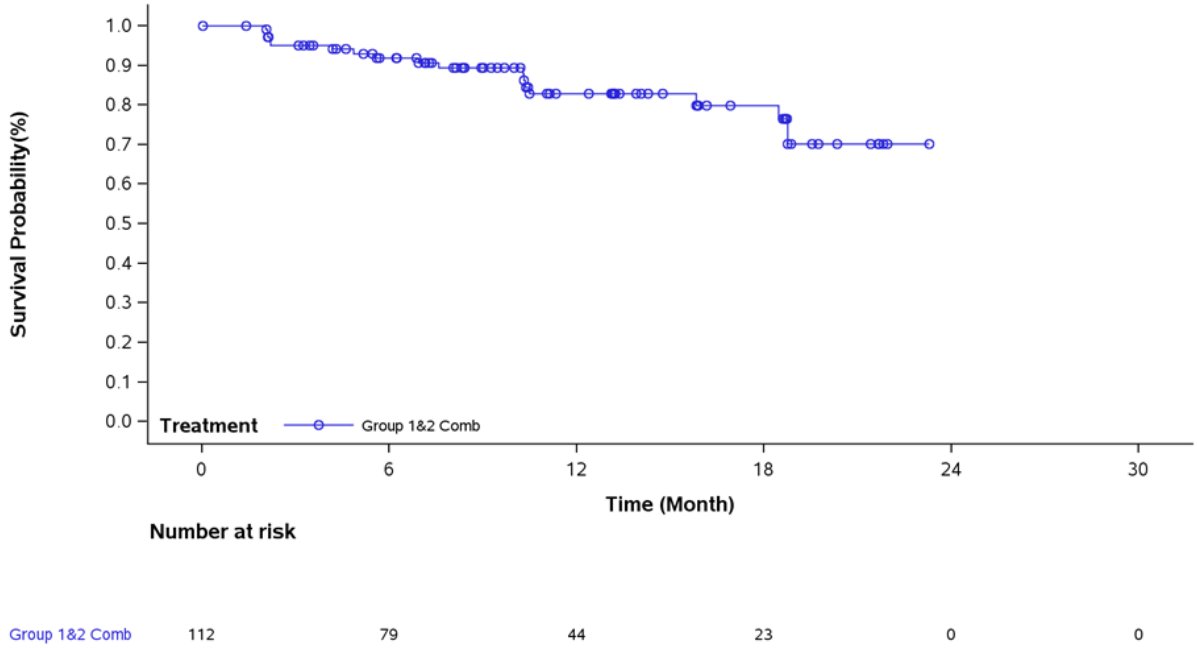


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward
Quelle: (Regeneron 2021a)

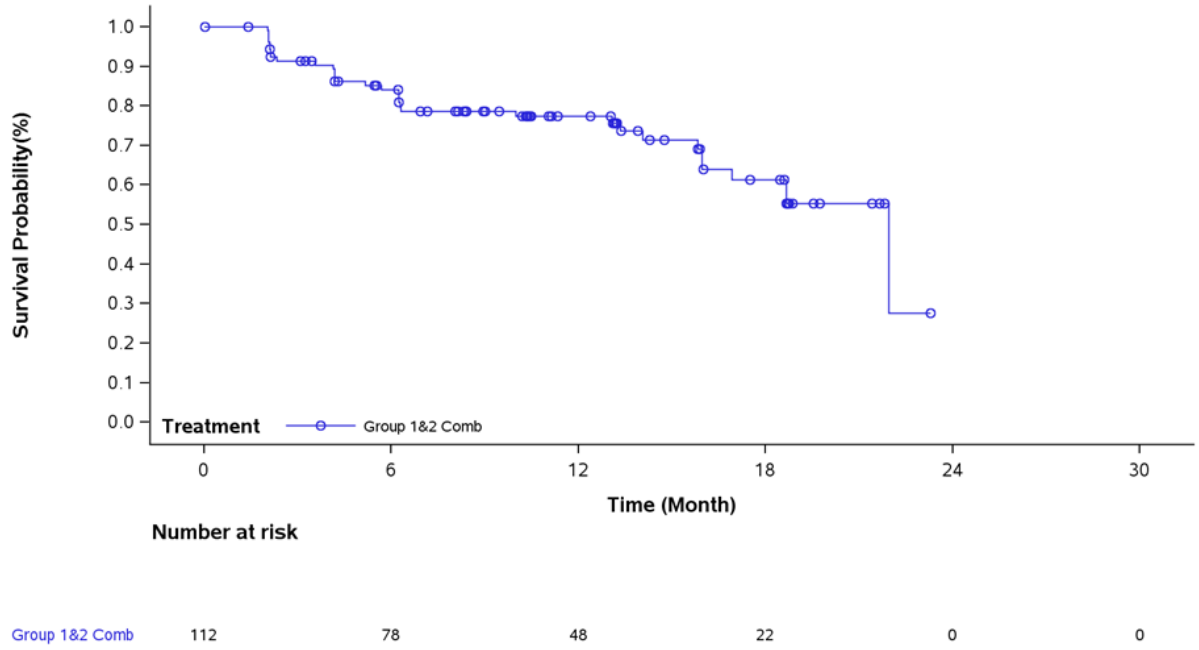


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Physische Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

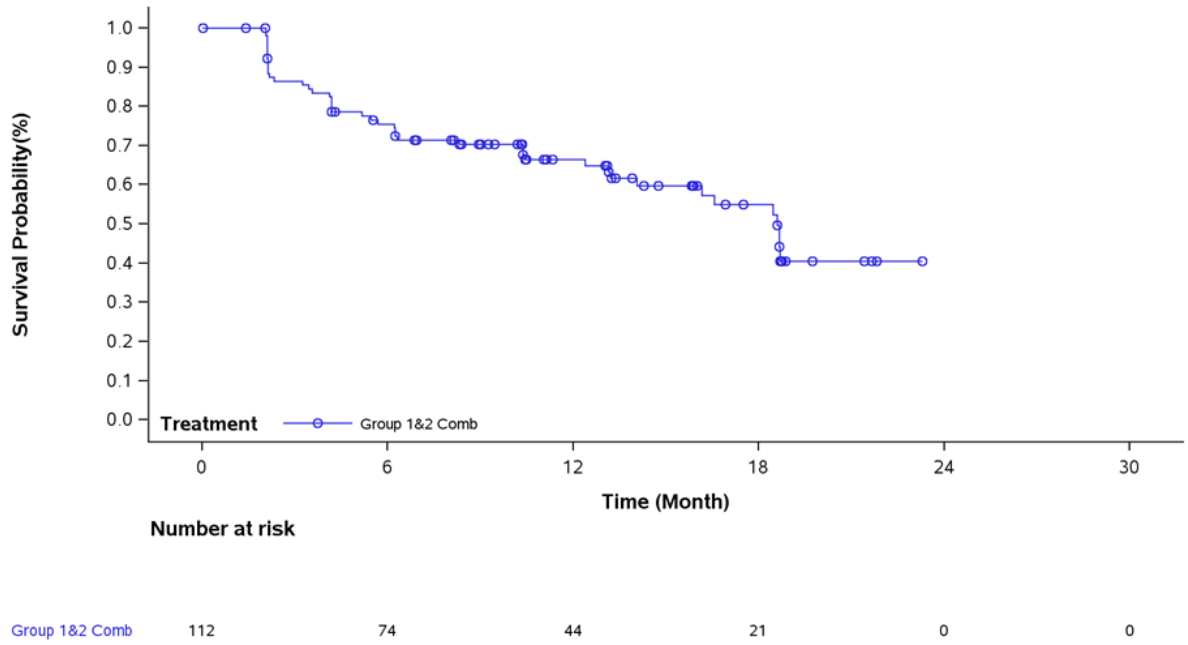


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Rollenfunktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

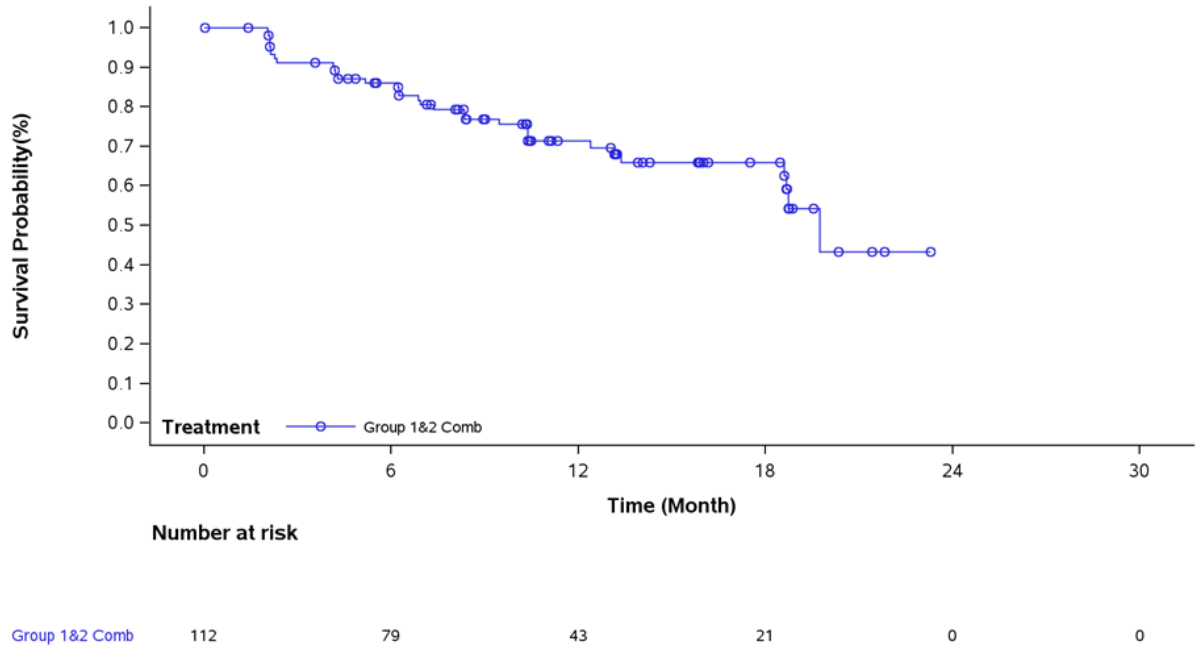


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Emotionale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

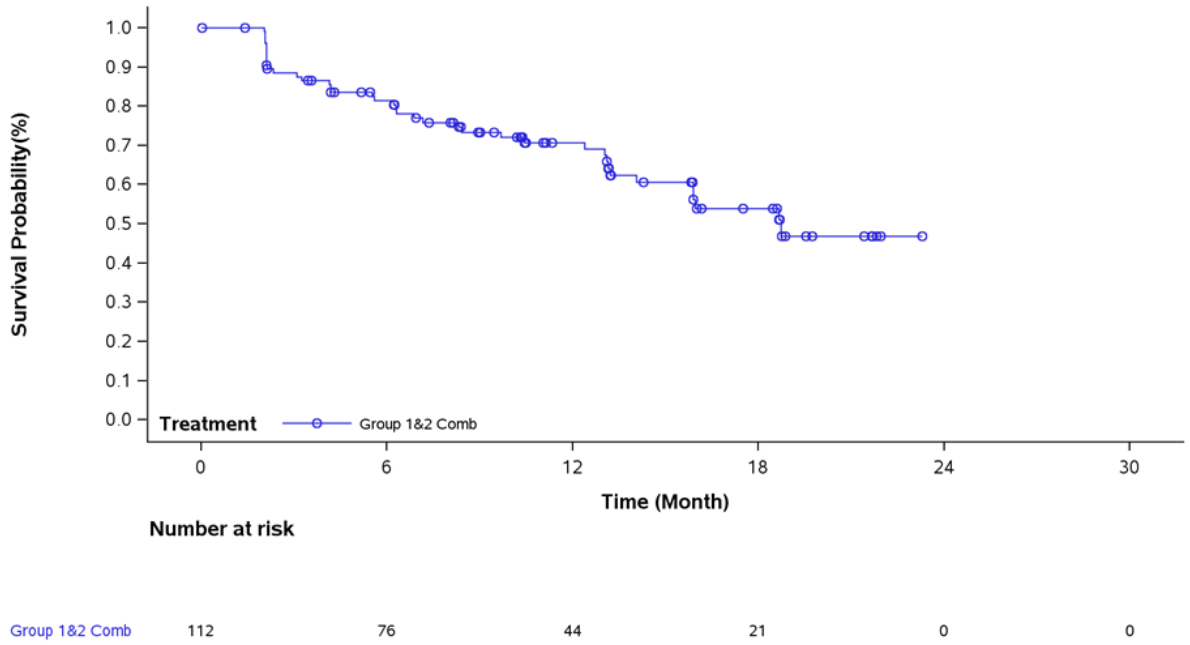


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Kognitive Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

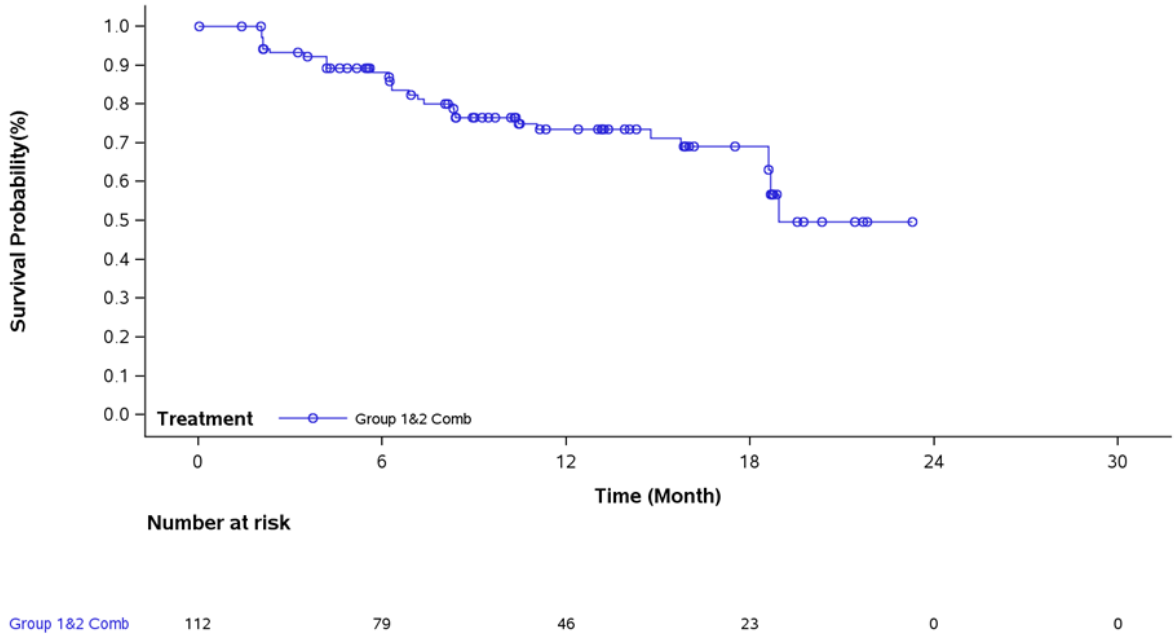


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Soziale Funktion“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

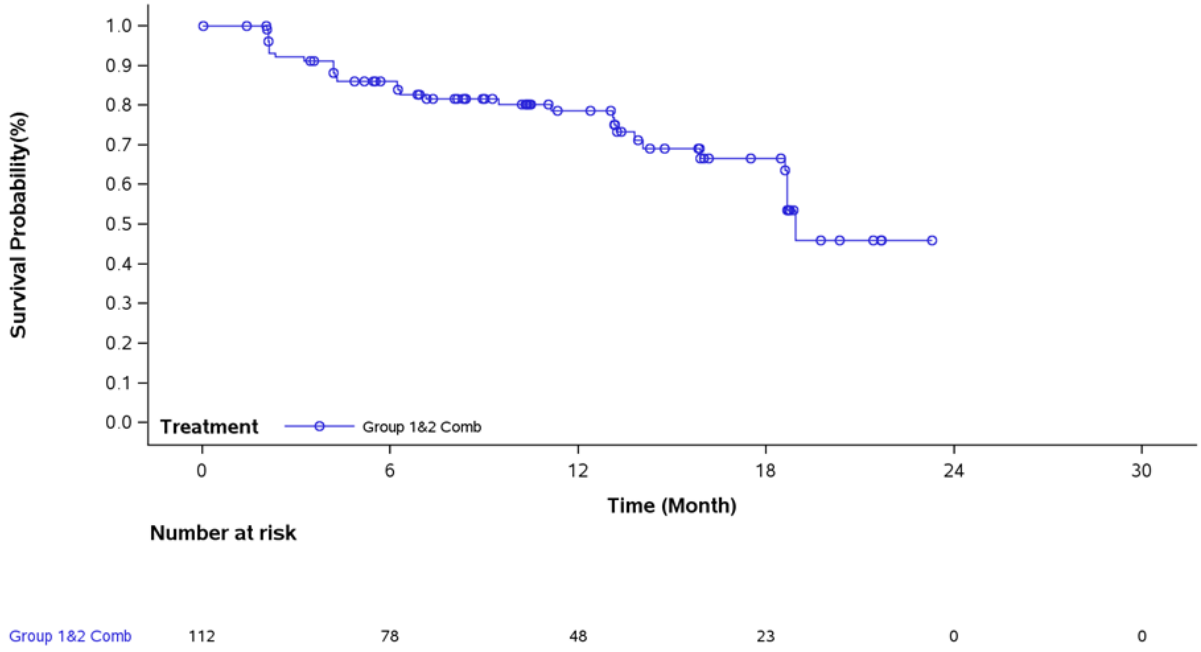


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward
Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**			
	n	**Ausgangswert MW (StD)**	**n**	**Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]**
Physische Funktion				
Baseline	107	78,6 (23,76)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	78,6 (21,82)	96	-2,4 (11,9) [-4,8; 0,0]
Zyklus 3, Tag 1	83	80,2 (19,24)	80	-0,8 (15,95) [-4,3; 2,8]
Zyklus 4, Tag 1	72	77,4 (22,63)	69	-4,7 (17,5) [-8,9; -0,5]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 5, Tag 1	63	79,3 (21,09)	60	-2,2 (16,03) [-6,4; 1,9]
Zyklus 6, Tag 1	54	79,1 (22,09)	52	-0,1 (11,79) [-3,4; 3,2]
Zyklus 7, Tag 1	42	79,4 (20,71)	41	-0,3 (14,85) [-5,0; 4,4]
Zyklus 8, Tag 1	33	78,4 (20,21)	32	-4,2 (14,24) [-9,3; 1,0]
Zyklus 9, Tag 1	24	81,7 (19,19)	23	-3,4 (15,35) [-10,0; 3,2]
Behandlungsende	52	73,5 (25,09)	50	-6,4 (16,79) [-11,2; -1,6]
Rollenfunktion				
Baseline	107	76,6 (28,03)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	75,0 (27,37)	96	-3,5 (22,15) [-8,0; 1,0]
Zyklus 3, Tag 1	83	75,1 (26,08)	80	-3,5 (26,21) [-9,4; 2,3]
Zyklus 4, Tag 1	72	73,6 (26,94)	69	-4,3 (25,51) [-10,5; 1,8]
Zyklus 5, Tag 1	63	74,9 (25,55)	60	-3,6 (26,41) [-10,4; 3,2]
Zyklus 6, Tag 1	54	76,9 (28,12)	52	-1,0 (18,79) [-6,2; 4,3]
Zyklus 7, Tag 1	42	74,2 (27,60)	41	-3,3 (20,82) [-9,8; 3,3]
Zyklus 8, Tag 1	33	81,3 (23,11)	32	0,5 (21,79) [-7,3; 8,4]
Zyklus 9, Tag 1	24	76,4 (23,53)	23	-6,5 (27,86) [-18,6; 5,5]
Behandlungsende	52	67,6 (31,38)	50	-13,0 (26,36) [-20,5; -5,5]
Emotionale Funktion				
Baseline	106	78,0 (23,04)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	81,7 (18,72)	95	2,5 (20,91) [-1,8; 6,7]
Zyklus 3, Tag 1	83	80,0 (24,45)	79	1,8 (19,46) [-2,6; 6,2]
Zyklus 4, Tag 1	72	80,7 (21,79)	68	2,8 (22,7) [-2,7; 8,3]
Zyklus 5, Tag 1	63	77,9 (22,90)	59	-1,6 (22,72) [-7,5; 4,4]
Zyklus 6, Tag 1	54	81,9 (21,22)	52	3,4 (20,76) [-2,4; 9,1]
Zyklus 7, Tag 1	42	76,9 (23,97)	41	-2,7 (19,96) [-9,0; 3,6]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 8, Tag 1	34	85,6 (18,65)	33	6,9 (22,72) [-1,2; 15,0]
Zyklus 9, Tag 1	24	83,8 (21,45)	23	1,2 (15,62) [-5,5; 8,0]
Behandlungsende	52	73,2 (23,70)	49	-7,3 (22,15) [-13,7; -0,9]
Kognitive Funktion				
Baseline	106	85,2 (18,45)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	83,5 (24,22)	95	-1,6 (24,68) [-6,6; 3,4]
Zyklus 3, Tag 1	83	82,3 (23,48)	79	-3,8 (22,48) [-8,8; 1,2]
Zyklus 4, Tag 1	72	82,2 (20,99)	68	-3,9 (20,18) [-8,8; 1,0]
Zyklus 5, Tag 1	63	81,2 (26,01)	59	-5,6 (23,69) [-11,8; 0,5]
Zyklus 6, Tag 1	54	82,4 (23,88)	52	-1,0 (18,20) [-6,0; 4,1]
Zyklus 7, Tag 1	42	78,6 (24,77)	41	-5,7 (17,72) [-11,3; -0,1]
Zyklus 8, Tag 1	34	85,3 (20,00)	33	-0,5 (17,42) [-6,7; 5,7]
Zyklus 9, Tag 1	24	79,9 (28,65)	23	-8,0 (22,96) [-17,9; 2,0]
Behandlungsende	52	79,2 (23,31)	49	-9,5 (22,31) [-15,9; -3,1]
Soziale Funktion				
Baseline	106	79,6 (27,34)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	85,0 (22,16)	95	4,2 (20,62) [0,0; 8,4]
Zyklus 3, Tag 1	83	83,9 (23,63)	79	2,1 (20,21) [-2,4; 6,6]
Zyklus 4, Tag 1	72	85,4 (22,37)	68	3,2 (24,14) [-2,7; 9,0]
Zyklus 5, Tag 1	63	86,0 (24,17)	59	1,7 (23,51) [-4,4; 7,8]
Zyklus 6, Tag 1	54	84,6 (23,31)	52	2,9 (23,74) [-3,7; 9,5]
Zyklus 7, Tag 1	42	87,3 (22,63)	41	2,8 (20,72) [-3,7; 9,4]
Zyklus 8, Tag 1	34	90,2 (19,30)	33	6,6 (23,18) [-1,7; 14,8]
Zyklus 9, Tag 1	24	86,8 (20,84)	23	-3,6 (23,55) [-13,8; 6,6]
Behandlungsende	52	79,5 (22,05)	49	-3,4 (22,56) [-9,9; 3,1]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus / QoL				
Baseline	104	62,3 (20,87)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	100	64,7 (21,71)	93	0,8 (17,55) [-2,8; 4,4]
Zyklus 3, Tag 1	83	62,9 (22,17)	77	-0,9 (19,15) [-5,2; 3,5]
Zyklus 4, Tag 1	71	64,3 (21,32)	65	-0,3 (17,30) [-4,5; 4,0]
Zyklus 5, Tag 1	63	65,2 (22,53)	58	0,6 (20,93) [-4,9; 6,1]
Zyklus 6, Tag 1	53	68,6 (20,97)	50	6,2 (18,12) [1,0; 11,3]
Zyklus 7, Tag 1	42	66,9 (21,42)	40	1,9 (23,07) [-5,5; 9,3]
Zyklus 8, Tag 1	33	69,2 (19,49)	31	5,1 (20,83) [-2,5; 12,7]
Zyklus 9, Tag 1	24	68,4 (18,55)	22	-4,2 (21,63) [-13,8; 5,4]
Behandlungsende	52	57,7 (23,15)	48	-8,5 (17,66) [-13,6; -3,4]

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; QoL: Lebensqualität (quality of life); StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 zeigten die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 mittlere Verbesserungen für „Emotionale Funktion“ mit 6,90 Punkten zu Zyklus 8, „Soziale Funktion“ mit 6,57 Punkten ebenfalls zu Zyklus 8 und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ mit 6,17 Punkten zu Zyklus 6. Für „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ wurden dagegen im Mittel Verschlechterungen im Studienverlauf verzeichnet (Tabelle 4-80).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83, Abbildung 4-84, Abbildung 4-85 und Abbildung 4-86 dargestellt.

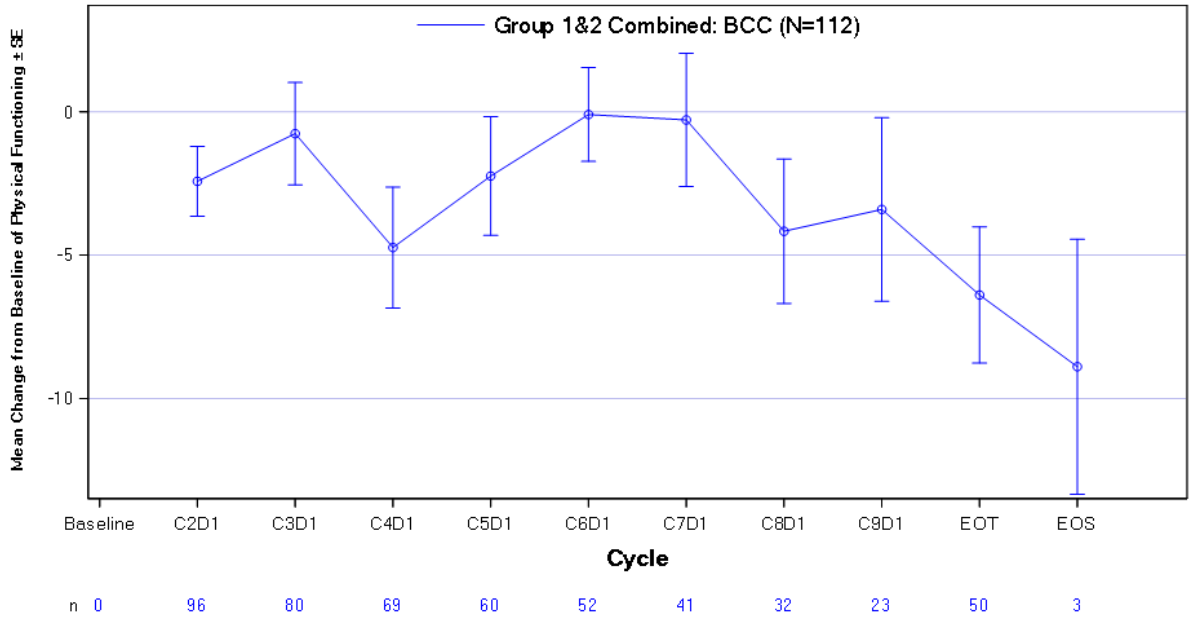


Abbildung 4-81: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

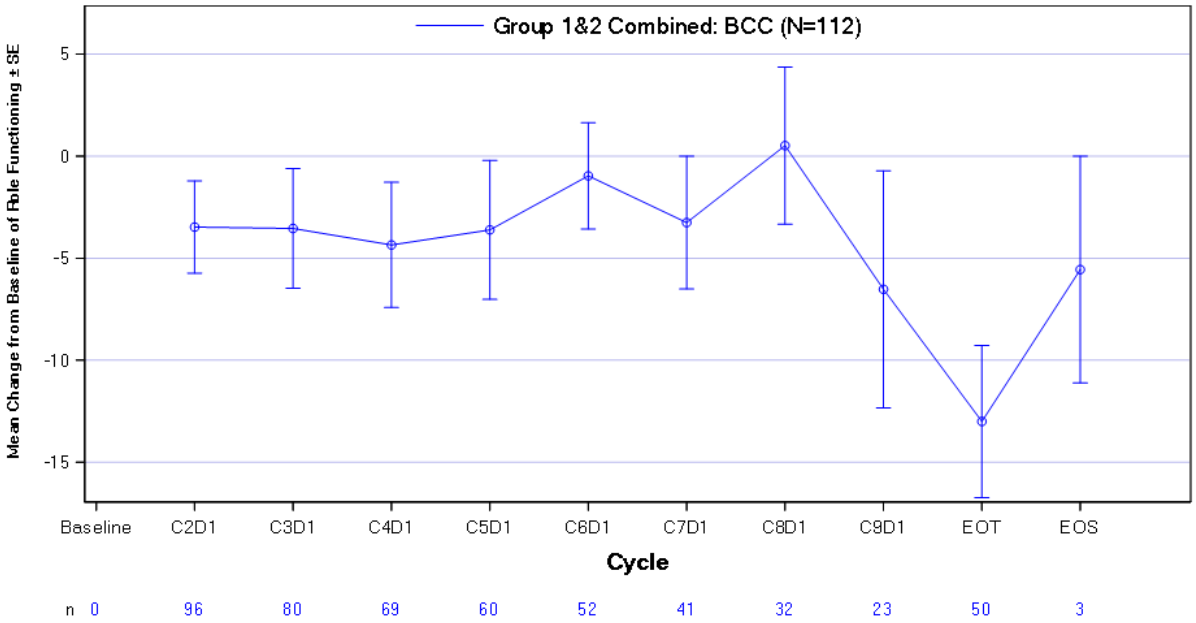


Abbildung 4-82: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

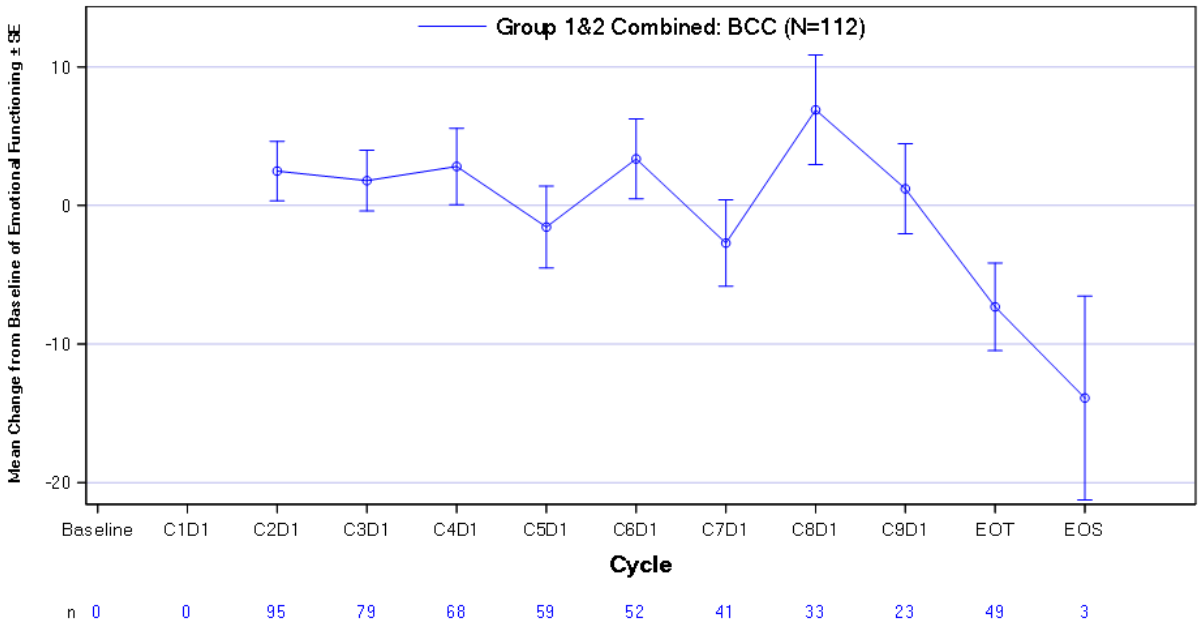


Abbildung 4-83: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

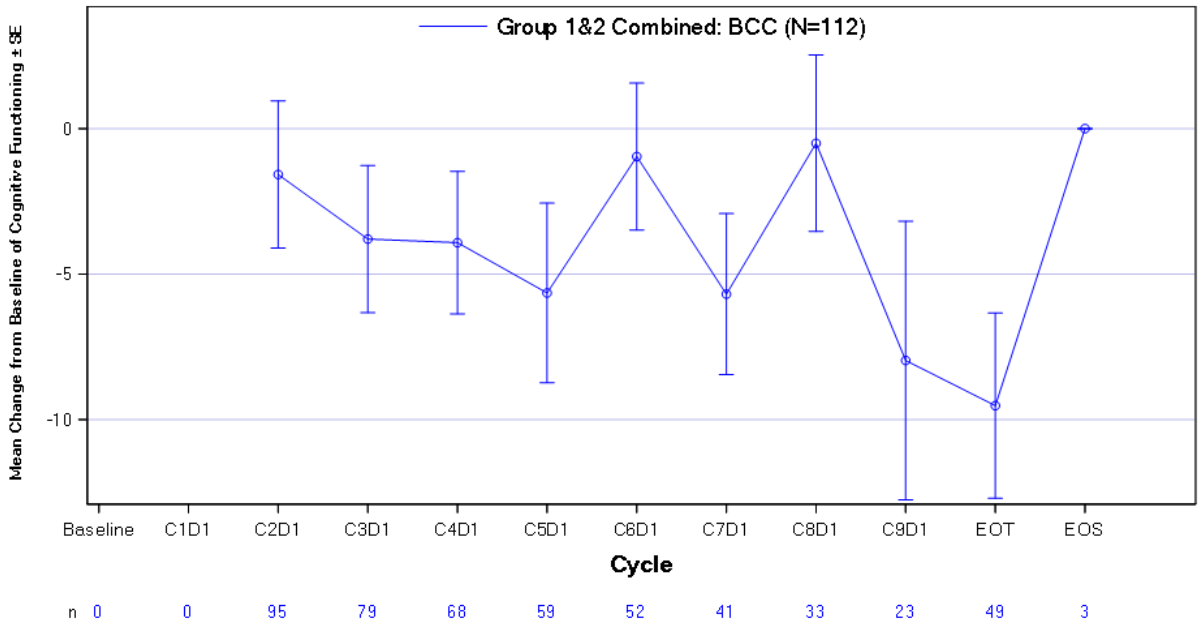


Abbildung 4-84: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

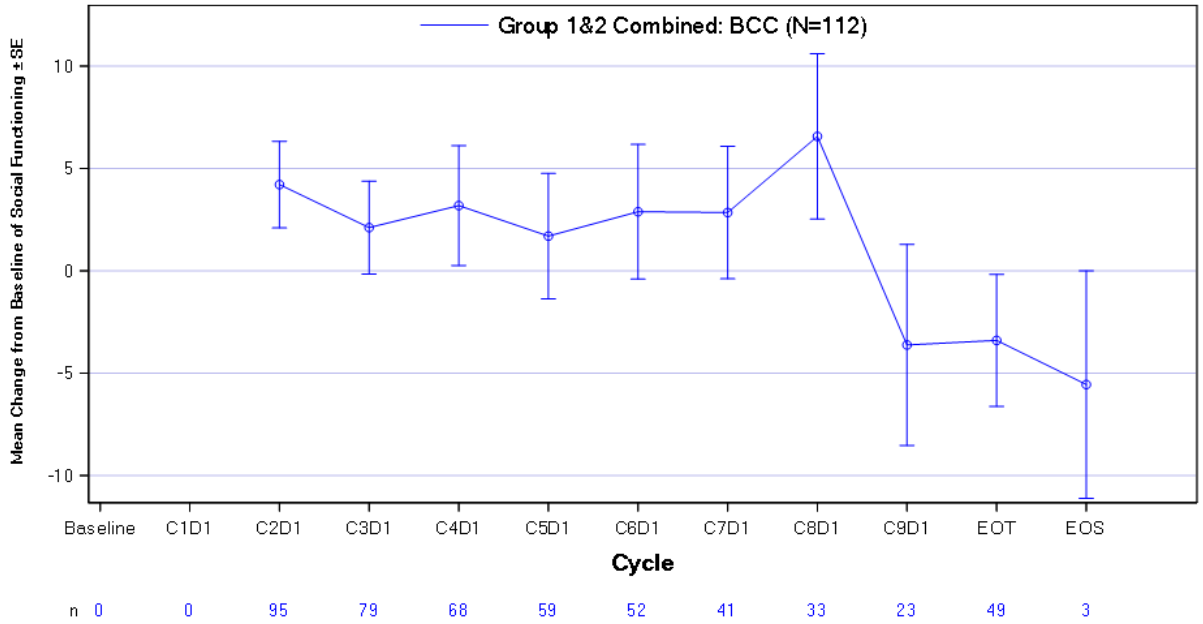


Abbildung 4-85: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 202

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

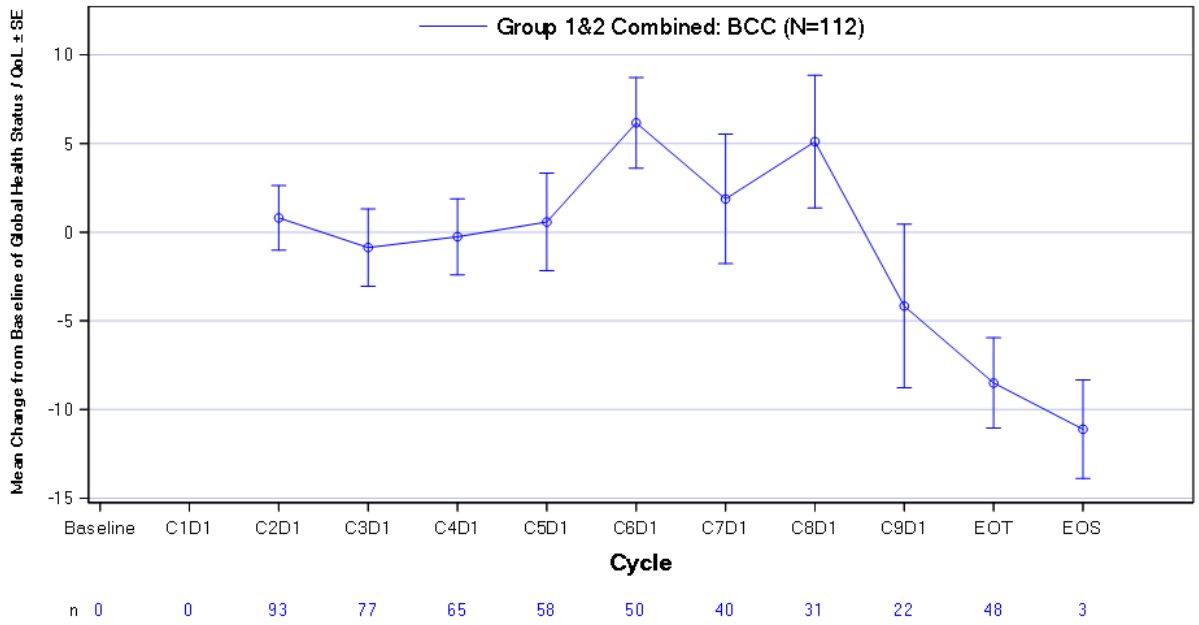


Abbildung 4-86: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Globaler Gesundheitsstatus / Gesundheitsqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – 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 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	Mit dem Skindex-16 bewertet der Patient die aktuelle Beeinträchtigung seiner gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von Hautproblemen bzw. Hauterkrankungen. Insgesamt 16 Fragen werden den drei Dimensionen „Symptome“ (vier Fragen), „Emotionen“ (sieben Fragen) und „Funktionen“ (fünf Fragen) zugeordnet. Die Fragen werden mit Hilfe einer siebenstufigen Likertskala von 0 = nie störend bis 6 = immer störend beantwortet, die erhaltenen Werte für jede Dimension aufsummiert und in einen Bereich zwischen 0 (keinerlei Beeinträchtigung der HRQoL) und 100 (größtmögliche Beeinträchtigung der HRQoL) transformiert. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Für die TTE-Analysen wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verbesserung / ersten Verschlechterung sowie bis zur anhaltenden Verbesserung / Verschlechterung um ≥ 15 % einschließlich 95 %-KI anhand der Kaplan-Meier-Methode abgebildet. Patienten ohne Verschlechterung / Verbesserung um ≥ 15 % im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Fehlende Werte für erste Verbesserung und erste Verschlechterung wurden als Non-Responder imputiert (NRI). Fehlende Werte wurden für anhaltende Verbesserung und anhaltende Verschlechterung um ≥ 15 % mittels LOCF imputiert. Zusätzlich erfolgte die deskriptive Darstellung der Veränderung zu den einzelnen Behandlungszyklen gegenüber Baseline anhand von MW (StD), einschließlich 95 %-KI. Fehlende Werte für deskriptive Analysen wurden nicht imputiert.
FAS: Full Analysis Set; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health related quality of life*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; StD: Standardabweichung (*standard deviation*); TTE: Time-to-Event	

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-83: Rücklaufquoten der Skindex-16-Erhebung aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**	
	n1	**n2 (%)[a]**
Baseline	112	107[b] (95,5)
Zyklus 2	103	99[c] (96,1)
Zyklus 3	87	80 (92,0)
Zyklus 4	79	69 (87,3)
Zyklus 5	70	62[d] (88,6)
Zyklus 6	55	49 (89,1)
Zyklus 7	49	40 (81,6)
Zyklus 8	43	33 (76,7)
Zyklus 9	40	23 (57,5)
Behandlungsende	90	51 (56,7)

a: Prozentangaben eigene Berechnung
b: n=106 (94,6 %) für Funktionen; n=105 (93,8 %) für Emotionen
c: n=98 (95,1 %) für Symptome; n=97 (94,2%) für Emotionen
d: n=61 (87,1 %) für Emotionen und Symptome

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2020c)

Zu Baseline beantworteten über 90 % der Patienten die drei Dimensionen des Skindex-16. Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die relative Rücklaufquote der Fragebögen bis zu Beginn des achten Zyklus für die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten in der Studie befindlichen Patienten bei über 70 % (Tabelle 4-83). Die Behandlungsdauer von Baseline bis einschließlich Zyklus 7 betrug insgesamt 93 Wochen (Zyklen 1 bis 5 mit jeweils neunwöchiger und Zyklen 6 bis 9 mit jeweils 12-wöchiger Dauer) (Regeneron 2020b).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**	
	Erste Verbesserung um ≥ 15 %	**Erste Verschlechterung um ≥ -15 %**
Emotionen		
n1 (%)	64 (57,1)	39 (34,8)
n2 (%)	48 (42,9)	73 (65,2)
Median, Monate [95 %-KI][a]	4,24 [2,2; 7,59]	NC [11,99; NC]
Funktionen		
n1 (%)	26 (23,2)	58 (51,8)
n2 (%)	86 (76,8)	54 (48,2)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	5,16 [4,17; NC]
Symptome		
n1 (%)	59 (52,7)	39 (34,8)
n2 (%)	53 (47,3)	73 (65,2)
Median, Monate [95 %-KI][a]	6,14 [3,55; 9,69]	NC [13,14; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar *(not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die anhand des Skindex-16 erfasste mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 15 % gegenüber Baseline bei 4,24 Monaten für „Emotionen“ und 6,14 Monaten für „Symptome“. Für „Funktionen“ wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 15 % gegenüber Baseline nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 % zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Für „Emotionen“ und „Symptome“ wurde der Median nicht erreicht, während für „Funktionen“ die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 % gegenüber Baseline 5,16 Monate betrug (Tabelle 4-84).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89, Abbildung 4-90, Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92 dargestellt.

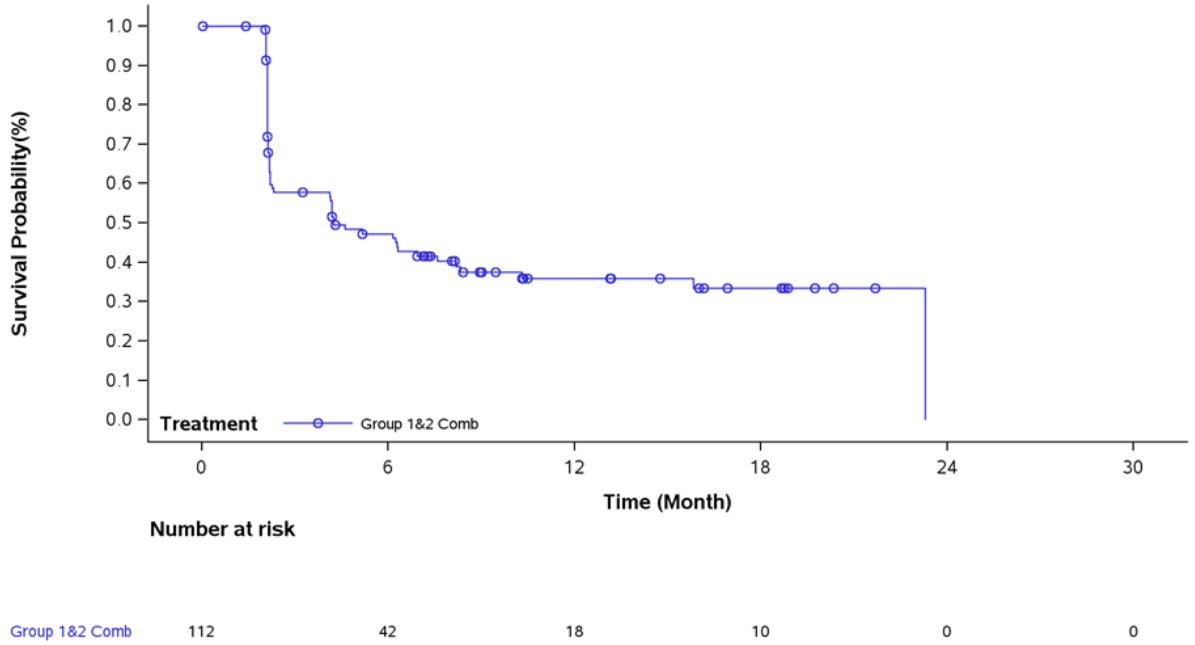


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

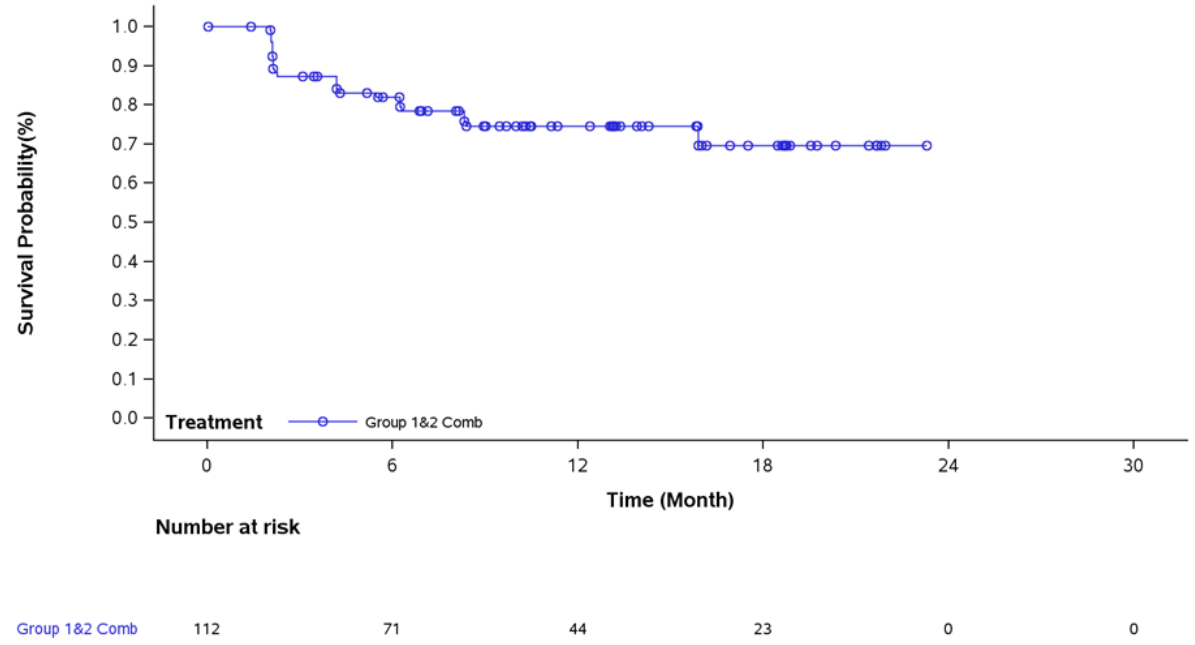


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

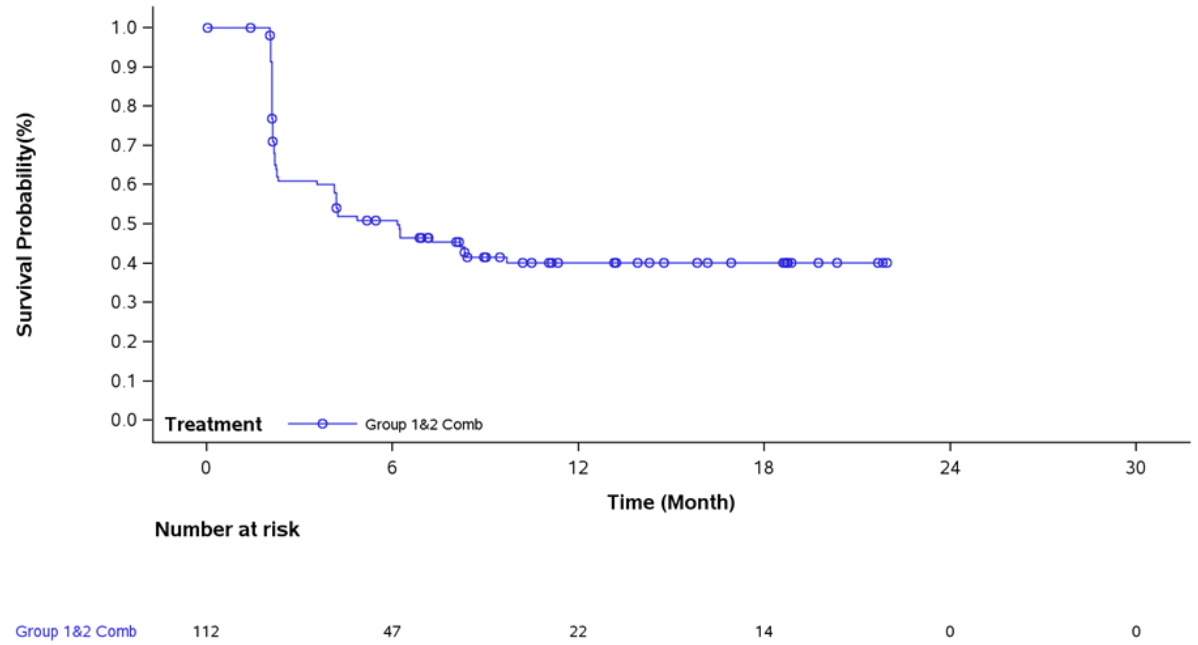


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

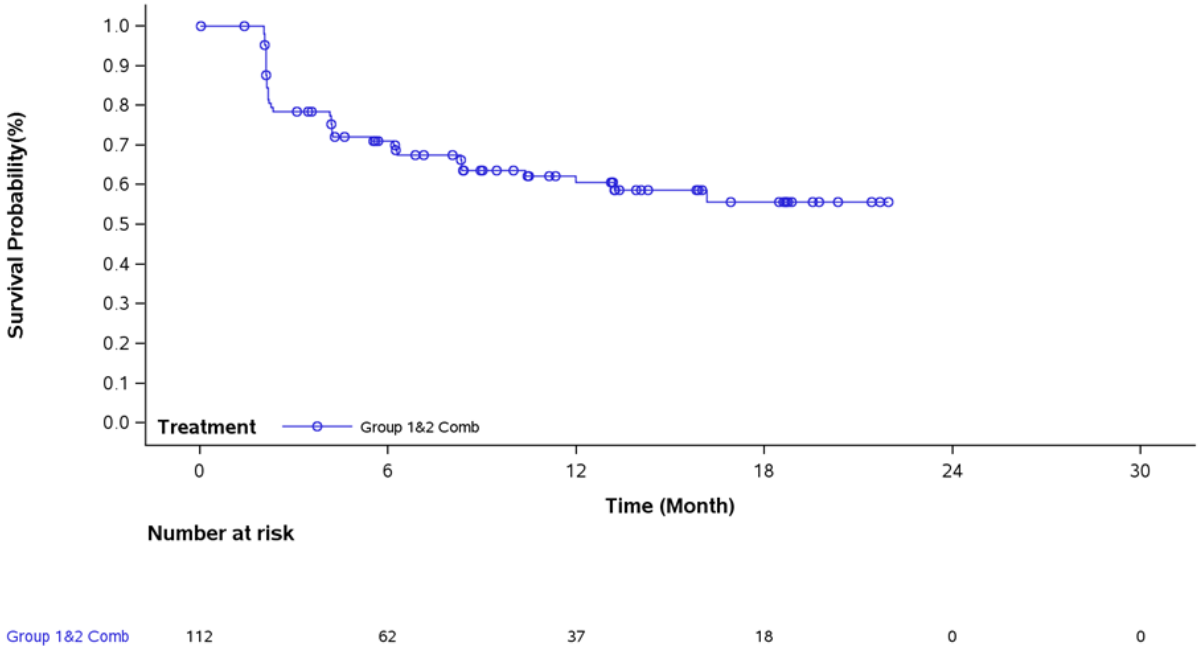


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

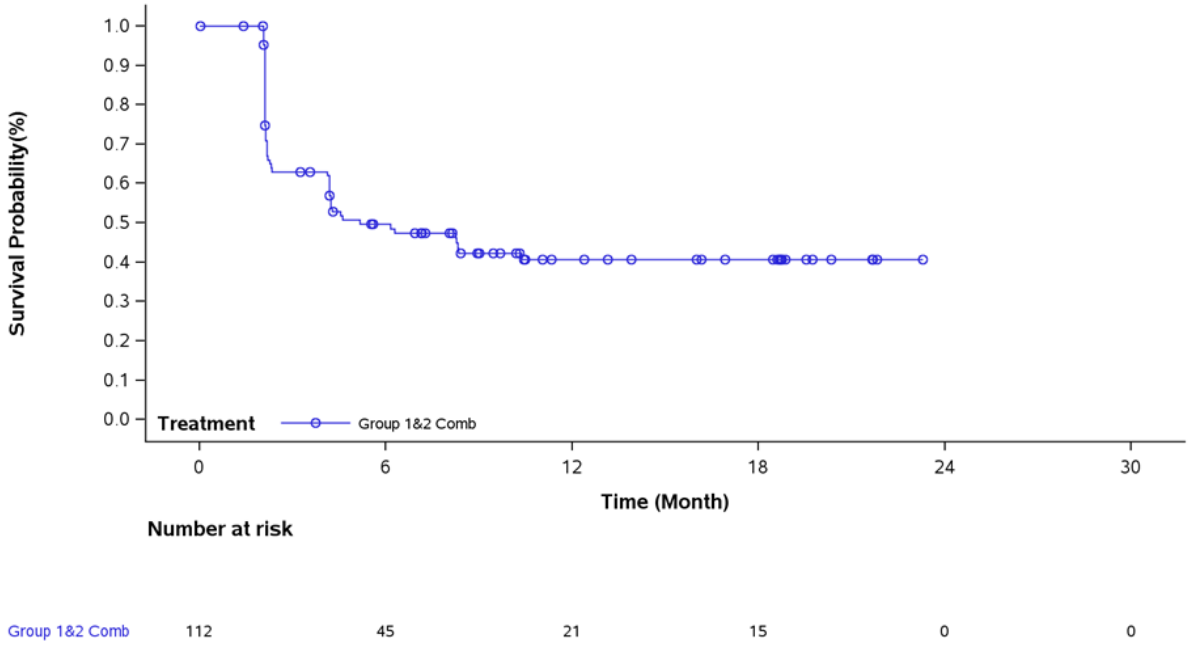


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

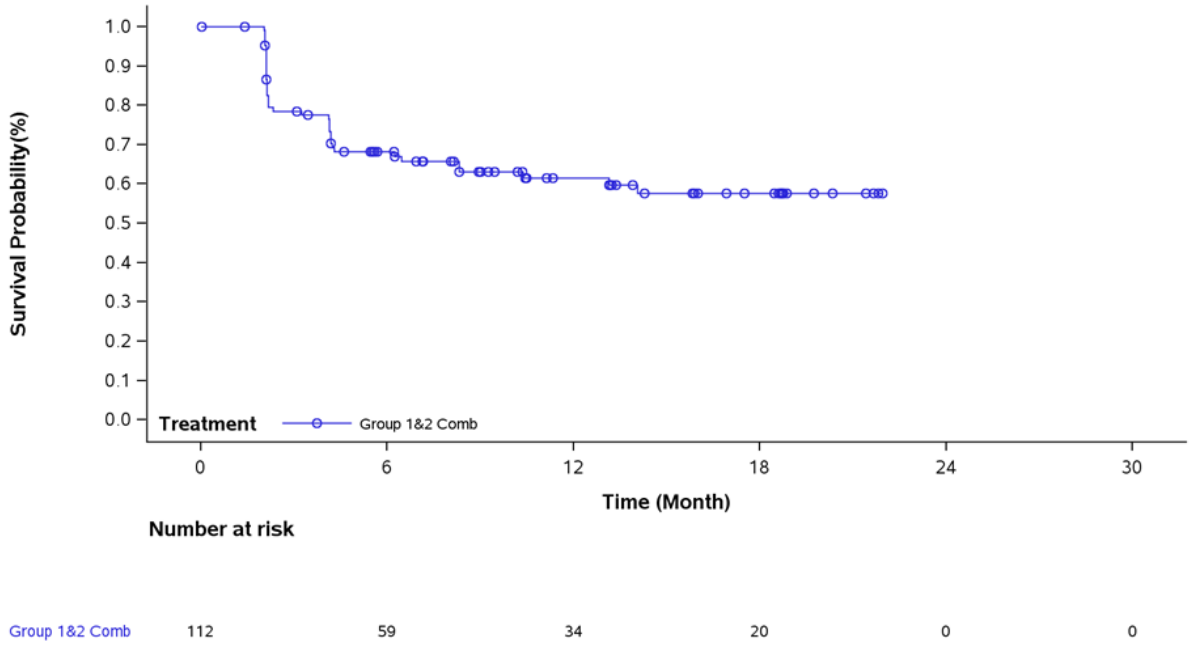


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation
Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Veränderung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit BCC (N=112)	
	Anhaltende Verbesserung um ≥ 15 %	**Anhaltende Verschlechterung um ≤ -15 %**
Emotionen		
n1 (%)	47 (42,0)	20 (17,9)
n2 (%)	65 (58,0)	92 (82,1)
Median, Monate [95 %-KI][a]	17,51 [8,31; NC]	NC [NC; NC]
Funktionen		
n1 (%)	18 (16,1)	40 (35,7)
n2 (%)	94 (83,9)	72 (64,3)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [NC; NC]	NC [13,14; NC]
Symptome		
n1 (%)	37 (33,0)	20 (17,9)
n2 (%)	75 (67,0)	92 (82,1)
Median, Monate [95 %-KI][a]	NC [13,11; NC]	NC [NC; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward ; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar *(not calculated / not calculable*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die anhand des Skindex-16 erfasste mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 15 % gegenüber Baseline bei 17,51 Monaten für „Emotionen“. Für „Funktionen“ und „Symptome“ wurde der Median der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 15 % gegenüber Baseline nicht erreicht. Gleiches galt für alle drei Dimensionen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 15 % gegenüber Baseline (Tabelle 4-85).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97 und Abbildung 4-98 dargestellt.

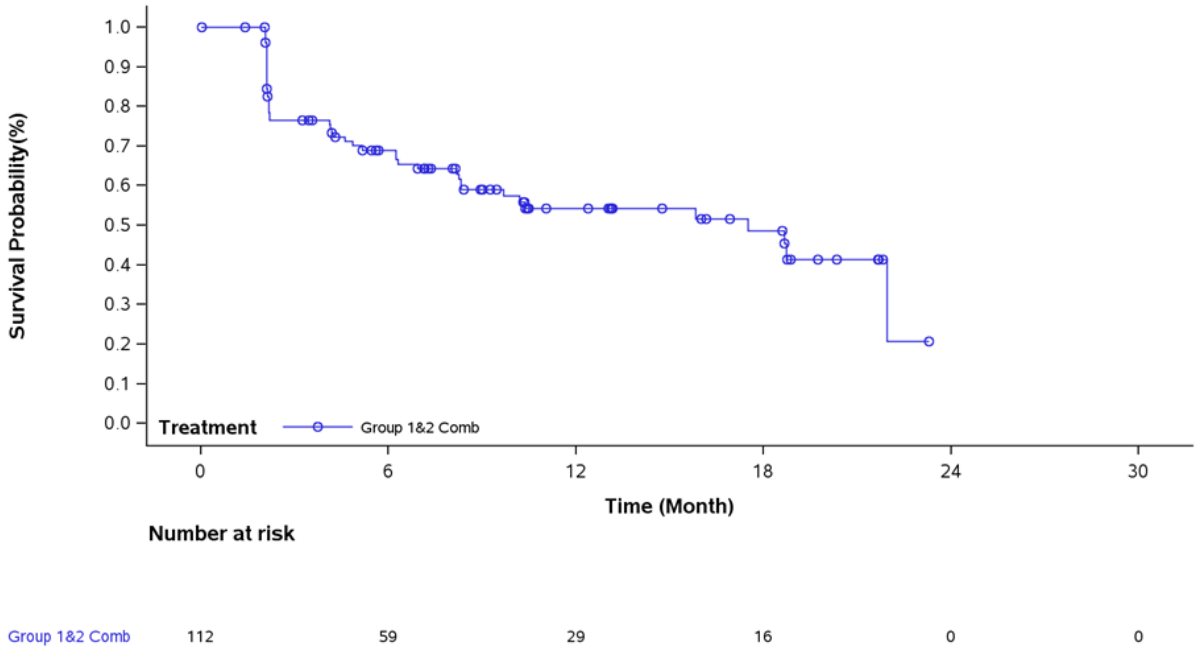


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

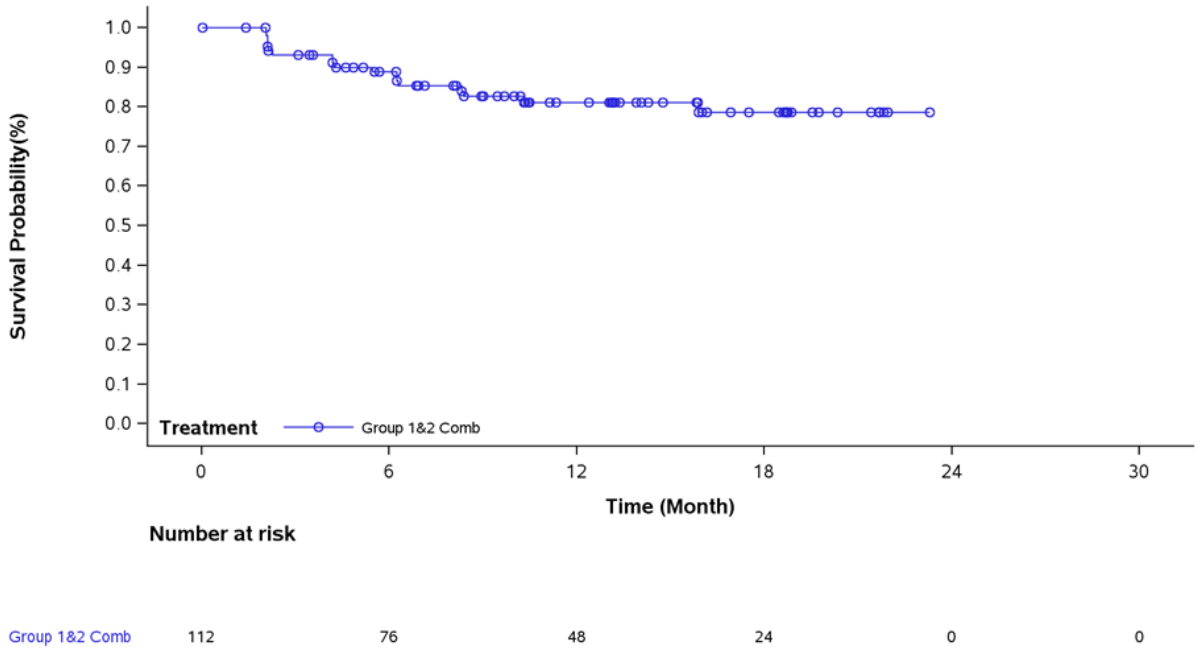


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

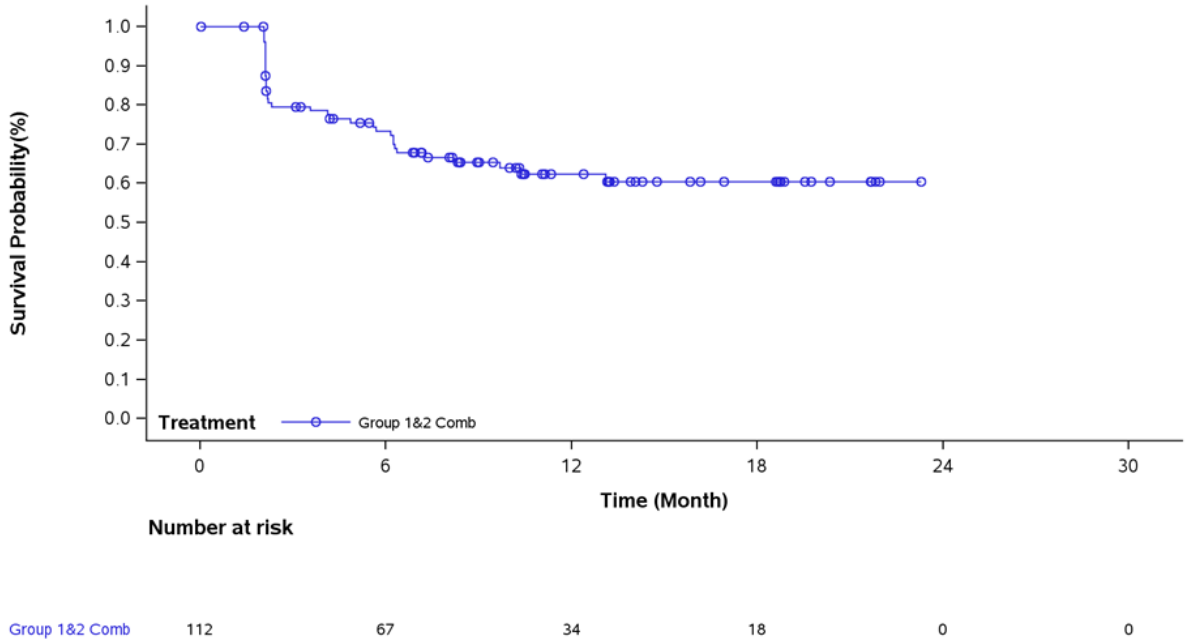


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

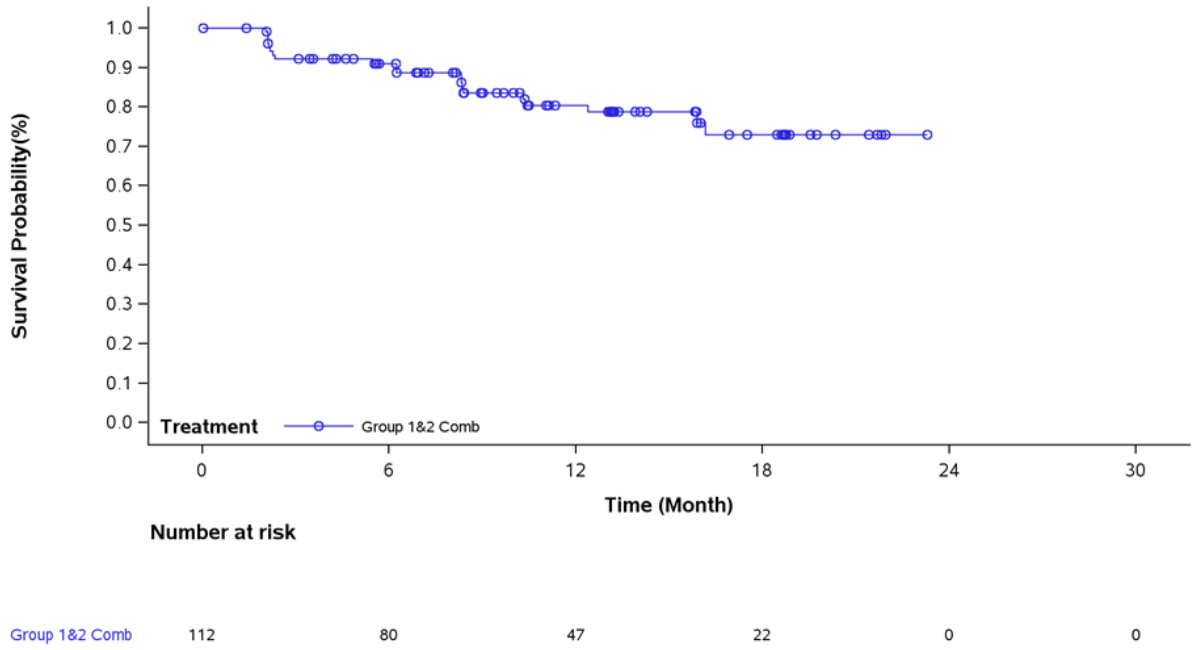


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Emotionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

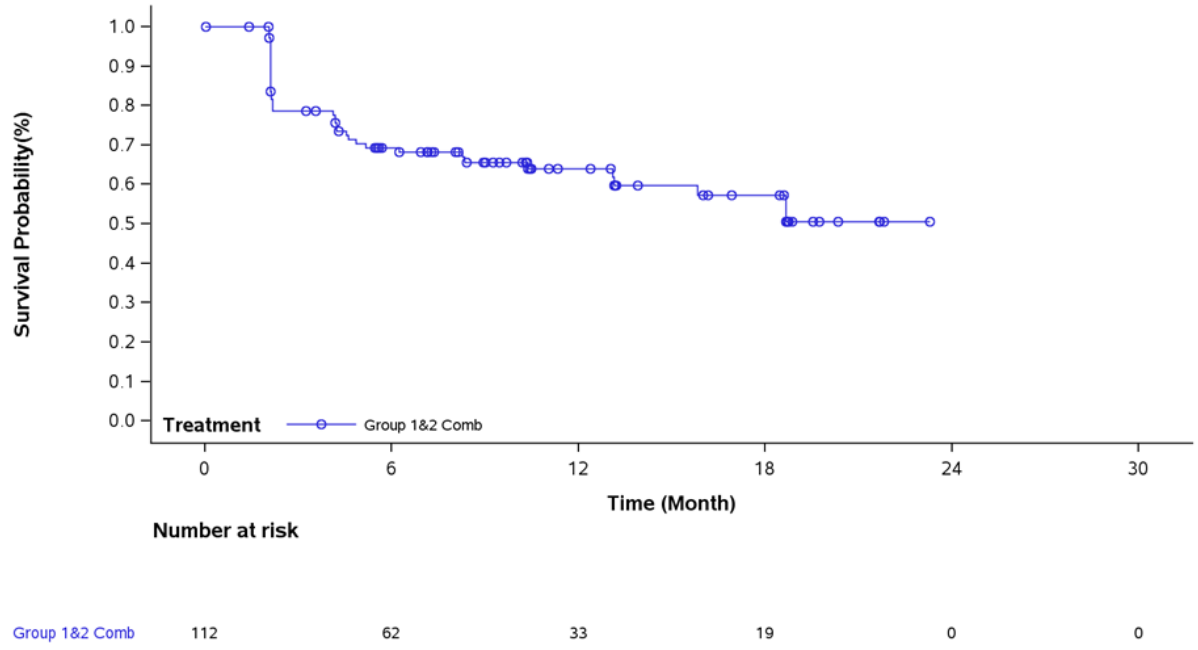


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Funktionen“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward

Quelle: (Regeneron 2021a)

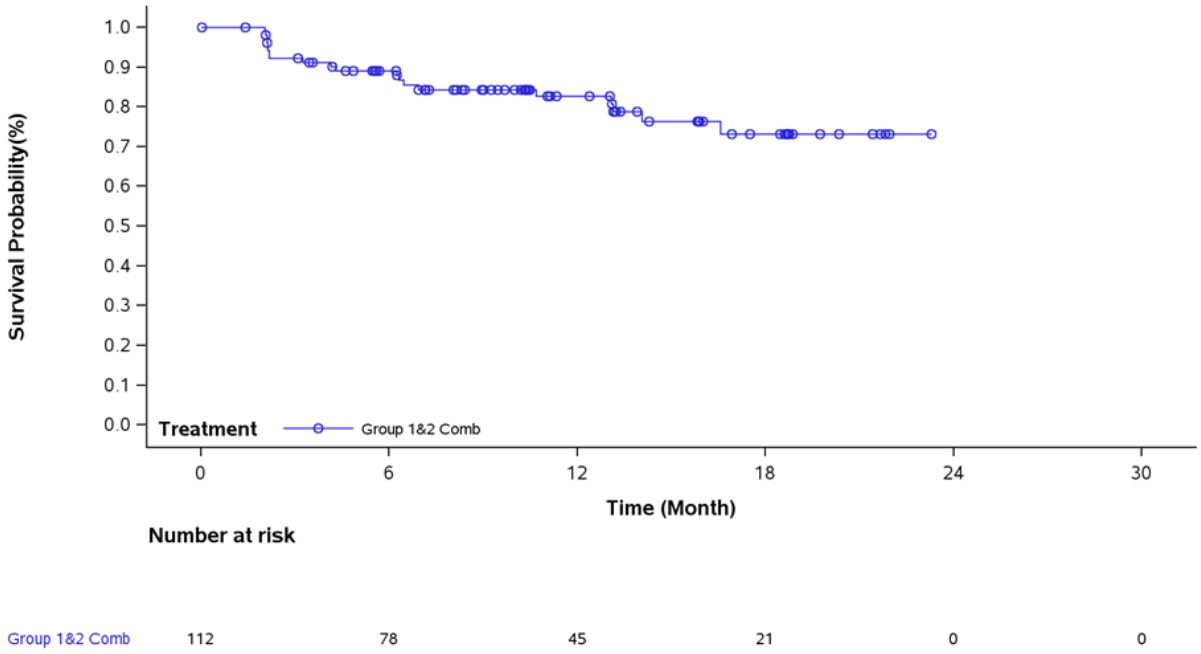


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) gemäß Skindex-16 von „Symptome“ aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020
FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward
Quelle: (Regeneron 2021a)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Veränderung des Skindex-16 gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	**Patienten mit BCC (N=112)**			
	n	**Ausgangswert MW (StD)**	**n**	**Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]**
Emotionen				
Baseline	107	21,8 (24,91)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	98	18,3 (20,00)	93	-1,9 (21,06) [-6,2; 2,4]
Zyklus 3, Tag 1	81	18,9 (23,29)	77	-0,1 (22,89) [-5,3; 5,1]
Zyklus 4, Tag 1	69	13,9 (17,29)	65	-4,6 (22,88) [-10,3; 1,1]
Zyklus 5, Tag 1	61	11,5 (14,46)	57	-3,7 (17,32) [-8,3; 0,9]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 6, Tag 1	50	17,3 (21,76)	47	-1,8 (20,5) [-7,8; 4,2]
Zyklus 7, Tag 1	40	19,7 (20,35)	38	1,4 (24,09) [-6,5; 9,3]
Zyklus 8, Tag 1	33	17,4 (15,85)	31	-2,2 (25,41) [-11,5; 7,2]
Zyklus 9, Tag 1	23	16,5 (14,89)	22	-0,6 (26,36) [-12,3; 11,1]
Behandlungsende	51	23,9 (21,87)	48	2,3 (20,45) [-3,7; 8,2]
Funktionen				
Baseline	106	26,8 (28,08)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	99	20,5 (28,46)	93	-5,6 (22,62) [-10,3; -0,9]
Zyklus 3, Tag 1	81	18,0 (24,70)	76	-5,4 (19,98) [-10,0; -0,8]
Zyklus 4, Tag 1	69	16,3 (24,74)	64	-7,0 (23,77) [-13,0; -1,1]
Zyklus 5, Tag 1	62	14,1 (20,98)	57	-4,0 (17,81) [-8,7; 0,7]
Zyklus 6, Tag 1	50	13,4 (20,60)	46	-11,7 (21,63) [-18,2; -5,3]
Zyklus 7, Tag 1	40	18,6 (26,58)	38	-5,8 (17,53) [-11,6; -0,0]
Zyklus 8, Tag 1	33	11,7 (19,81)	30	-8,2 (21,47) [-16,2; -0,2]
Zyklus 9, Tag 1	23	10,3 (14,84)	22	-3,3 (20,75) [-12,5; 5,9]
Behandlungsende	51	21,8 (23,06)	48	-3,4 (26,76) [-11,2; 4,4]
Symptome				
Baseline	105	38,4 (31,78)	---	---
Zyklus 2, Tag 1	97	28,4 (29,10)	91	-9,1 (27,09) [-14,7; -3,4]
Zyklus 3, Tag 1	81	27,5 (27,53)	76	-8,3 (25,05) [-14,0; -2,6]
Zyklus 4, Tag 1	69	24,9 (27,62)	64	-9,6 (23,55) [-15,5; -3,7]
Zyklus 5, Tag 1	61	22,2 (25,80)	56	-8,1 (22,81) [-14,2; -2,0]
Zyklus 6, Tag 1	50	19,2 (22,74)	46	-17,3 (27,38) [-25,4; -9,2]
Zyklus 7, Tag 1	40	27,3 (28,43)	38	-9,0 (26,35) [-17,7; -0,4]
Zyklus 8, Tag 1	33	20,6 (24,30)	30	-9,9 (25,01) [-19,3; -0,6]

Endpunkt Zeitpunkt	Patienten mit BCC (N=112)			
	n	Ausgangswert MW (StD)	n	Änderung gegenüber Baseline MW (StD) [95 %-KI]
Zyklus 9, Tag 1	23	22,6 (23,31)	22	-10,0 (34,00) [-25,1; 5,1]
Behandlungsende	51	34,6 (29,89)	48	-4,4 (30,58) [-13,3; 4,5]

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 zeigten die drei Dimensionen des Skindex-16 zum Teil deutliche Verbesserungen im Studienverlauf im Mittel von 17,29 Punkten für „Symptome“ zu Zyklus 6, 11,74 Punkten für „Funktionen“ ebenfalls zu Zyklus 6 und 4,59 Punkten für „Emotionen“ zu Zyklus 4 (Tabelle 4-86).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-99, Abbildung 4-100 und Abbildung 4-101 dargestellt.

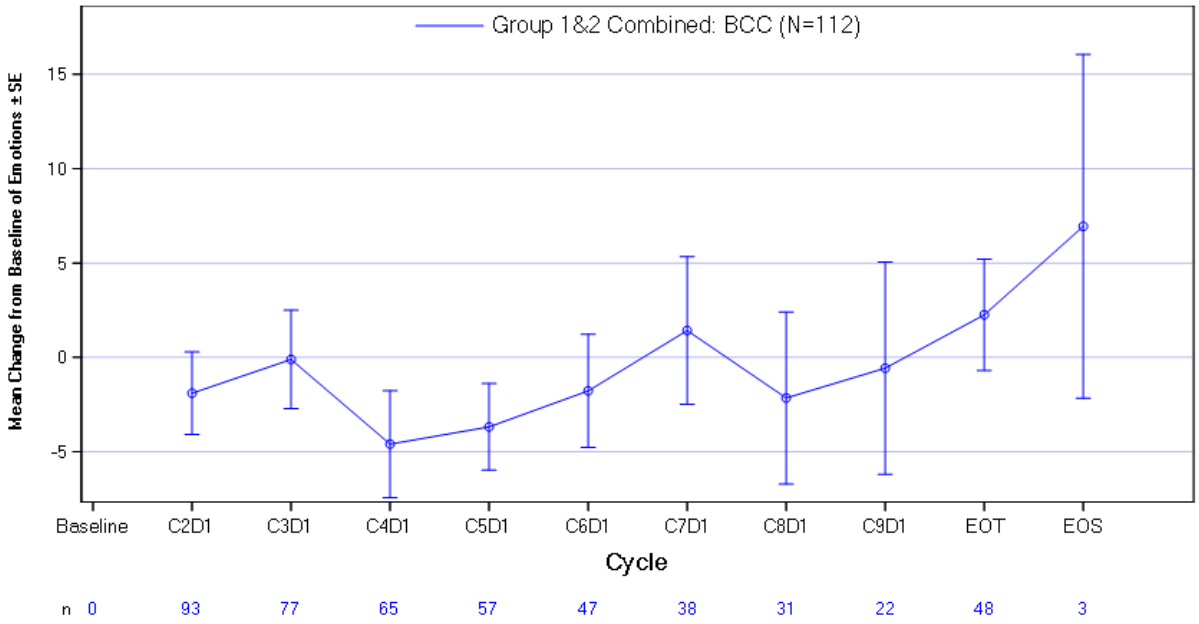


Abbildung 4-99: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Emotionen“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

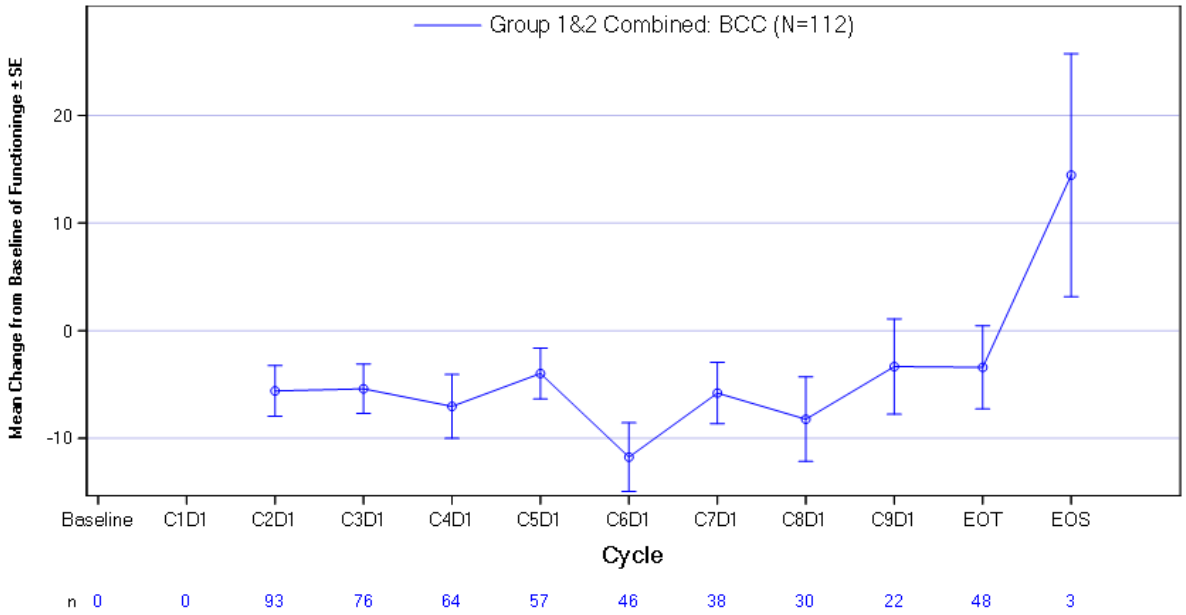


Abbildung 4-100: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Funktionen“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

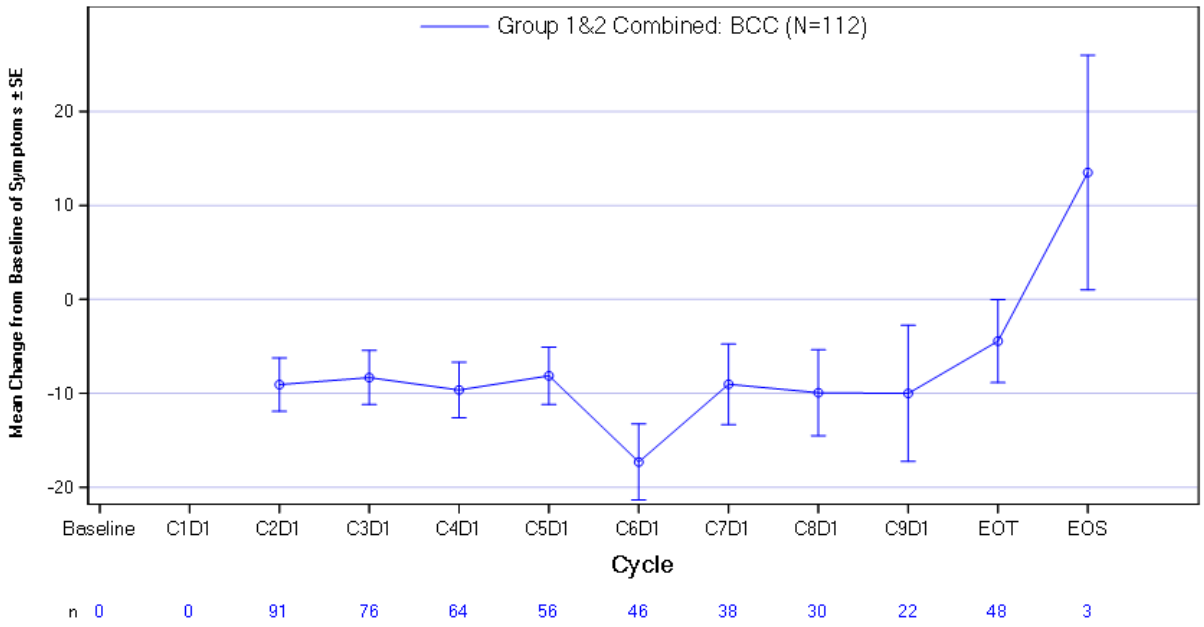


Abbildung 4-101: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline von „Symptome“ des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie 2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel FAS) – Datenschnitt 17. Februar 2020

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); C: Zyklus (*cycle*); D: Tag (*day*); EOS: End of study; EOT: End of treatment; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SE: Standardfehler (*standard error*)

Quelle: (Regeneron 2021a)

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.9 Endpunkt Nebenwirkungen – 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 4-87: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1620	Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 105 Tage nach der letzten Infusion erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE als UE berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert und bis zur Rückkehr zum Baselinezustand oder zu Grad ≤ 1 nachverfolgt, die mehr als 105 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Die Beurteilung des Schweregrades der UE basierte auf der CTCAE-Version 4.03. Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt: • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse o Immunreaktionen ≥ Grad 3 o Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2 o Allergische Reaktionen ≥ Grad 2 o Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3K-Inhibitor Die Analyse fand auf Basis des SAF statt, das alle Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten dargestellt. In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC und PT berichtet. Die Auswertung umfasste die Gesamtrate sowie diejenigen UE mittels SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten auftraten. Für SUE und schwere UE erfolgte eine Analyse derjenigen Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet.

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*);
PI 3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1620	---[a]	nein	ja	ja	ja	---[a]
a: Nicht randomisierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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 4-89: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie R2810-ONC-1620	**Patienten mit BCC (N=132)**
UE gesamt, n (%), [95 %-KI][a]	125 (94,7) [89,4; 97,8]
Schwere UE[b], n (%), [95 %-KI][a]	59 (44,7) [36,0; 53,6]
SUE, n (%), [95 %-KI][a]	42 (31,8) [24,0; 40,5]
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Bei fast allen Patienten (N=125, 94,7 %) trat mindestens ein UE auf. Schwere UE berichteten mit 44,7 % knapp die Hälfte der Patienten (N=59). Die Anzahl der Patienten mit SUE betrug 42 (31,8 %) und derjenigen mit UE, die zum Therapieabbruch führten, 17 (12,9 %) (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC PT	**Patienten mit BCC** **(N = 132)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%), [95 %-KI][a]	79 (59,8) [51,0; 68,3]
Fatigue, n (%), [95 %-KI][a]	44 (33,3) [25,4; 42,1]
Asthenie, n (%), [95 %-KI][a]	21 (15,9) [10,1; 23,3]
Pyrexie	11 (8,3) [4,2; 14,4]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	73 (55,3) [46,4; 64,0]
Harnwegsinfekt, n (%), [95 %-KI][a]	16 (12,1) [7,1; 18,9]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%), [95 %-KI][a]	68 (51,5) [42,7; 60,3]
Diarrhoe, n (%), [95 %-KI][a]	33 (25,0) [17,9; 33,3]
Übelkeit, n (%), [95 %-KI][a]	16 (12,1) [7,1; 18,9]
Obstipation, n (%), [95 %-KI][a]	14 (10,6) [5,9; 17,2]
Erbrechen	10 (7,6) [3,7; 13,5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%), [95 %-KI][a]	66 (50,0) [41,2; 58,8]
Pruritus, n (%), [95 %-KI][a]	26 (19,7) [13,3; 27,5]
Ekzem	10 (7,6) [3,7; 13,5]
Untersuchungen, n (%), [95 %-KI][a]	60 (45,5) [36,8; 54,3]
Kreatinin im Blut erhöht	12 (9,1) [4,8; 15,3]
Körpergewichtsreduktion	12 (9,1) [4,8; 15,3]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	50 (37,9) [29,6; 46,7]
Arthralgie, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]
Erkrankungen des Nervensystems, n (%), [95 %-KI][a]	47 (35,6) [27,5; 44,4]
Kopfschmerz, n (%), [95 %-KI][a]	16 (12,1) [7,1; 18,9]
Schwindel	13 (9,8) [5,3; 16,3]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%), [95 %-KI][a]	45 (34,1) [26,1; 42,8]
Appetitverlust, n (%), [95 %-KI][a]	19 (14,4) [8,9; 21,6]

SOC PT	**Patienten mit BCC** **(N = 132)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%), [95 %-KI][a]	40 (30,3) [22,6; 38,9]
Dyspnoe	13 (9,8) [5,3; 16,3]
Husten	11 (8,3) [4,2; 14,4]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%), [95 %-KI][a]	39 (29,5) [21,9; 38,1]
Erkrankungen des Blutes, und des Lymphsystems, n (%), [95 %-KI][a]	29 (22,0) [15,2; 30,0]
Anämie, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]
Augenerkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	26 (19,7) [13,3; 27,5]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%), [95 %-KI][a]	21 (15,9) [10,1; 23,3]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%), [95 %-KI][a]	20 (15,2) [9,5; 22,4]
Gefäßerkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	19 (14,4) [8,9; 21,6]
Endokrine Erkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]
Hypothyreoidismus	11 (8,3) [4,2; 14,4]
Psychiatrische Erkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	16 (12,1) [7,1; 18,9]
Herzerkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	15 (11,4) [6,5; 18,0]

Patienten wurden bei Auftreten multipler UE innerhalb einer SOC / eines PT nur einmal gezählt.

a: Exaktes Clopper-Pearson-KI

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 wurden für 70, 73, 68 bzw. 66 Patienten (jeweils ≥ 50 %) UE in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ erfasst. Die geringste Anzahl an Patienten mit UE enthielt die SOC „Herzerkrankungen“ mit N=15 (11,4 %). Die wenigen UE nach PT, die bei mindestens 10 Patienten auftraten, lagen in der Häufigkeit zwischen „Fatigue“ bei 44 Patienten (33,3 %) und „Erbrechen“ und „Ekzem“ bei jeweils 10 Patienten (7,6 %). Für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Augenerkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Gefäßerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ wurden keine UE bei mindestens 10 Patienten nach PT berichtet (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 5 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	**Patienten mit BCC (N=132)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	15 (11,4) [6,5; 18,0]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%), [95 %-KI][a]	11 (8,3) [4,2; 14,4]
Untersuchungen, n (%), [95 %-KI][a]	10 (7,6) [3,7; 13,5]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%), [95 %-KI][a]	9 (6,8) [3,2; 12,5]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%), [95 %-KI][a]	8 (6,1) [2,7; 11,6]
Gefäßerkrankungen, n (%), [95 %-KI][a]	8 (6,1) [2,7; 11,6]
Erkrankungen des Nervensystems, n (%), [95 %-KI][a]	7 (5,3) [2,2; 10,6]
Patienten wurden bei Auftreten multipler UE innerhalb einer SOC nur einmal gezählt. a: Exaktes Clopper-Pearson-KI BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Schwere UE traten zum Datenschnitt 17. Februar 2020 bei 59 Patienten (44,7%) auf (Tabelle 4-89). Für lediglich sieben SOC fiel der Anteil der Patienten mit schweren UE über 5 % aus. Die höchste Rate wurde für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 15 Patienten (11,4 %) registriert (Tabelle 4-91). Die Anzahl der Patienten mit schweren UE lag für alle PT unterhalb von 5 % (Regeneron 2021b).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für SUE bei mindestens 5 % der Patienten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	**Patienten mit BCC (N=132)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%), [95 %-KI]	18 (13,6) [8,3, 20,7]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%), [95 %-KI]	7 (5,3) [2,2, 10,6]
Erkrankungen des Nervensystems, n (%), [95 %-KI]	8 (6,1) [2,7, 11,6]
Patienten wurden bei Auftreten multipler UE innerhalb einer SOC nur einmal gezählt. a: Exaktes Clopper-Pearson-KI	

SOC	**Patienten mit BCC (N=132)**
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 traten bei 42 Patienten (31,8 %) SUE auf (Tabelle 4-89). Lediglich in drei SOC wurden SUE bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet. Am häufigsten vertreten waren SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 18 Patienten (13,6 %) (Tabelle 4-92). Die Anzahl der Patienten mit SUE lag für alle PT unterhalb von 5 % (Regeneron 2021b).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC PT	**Patienten mit BCC (N=132)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	2 (1,5)
Generelle Verschlechterung der körperlichen Gesundheit, n (%)	2 (1,5)
Asthenie, n (%)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	1 (0,8)
Bronchitis, n (%)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	4 (3,0)
Kolitis, n (%)	2 (1,5)
Autoimmunkolitis, n (%)	1 (0,8)
Enterokolitis, n (%)	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	2 (1,5)
Immunvermittelte Hepatitis, n (%)	1 (0,8)
Autoimmunhepatitis, n (%)	1 (0,8)
Untersuchungen, n (%)	1 (0,8)
Ejektionsfraktion erniedrigt, n (%)	1 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	3 (2,3)
Schlaganfall, n (%)	1 (0,8)
Intrakraniale Blutung, n (%)	1 (0,8)
Somnolenz, n (%)	1 (0,8)

SOC PT	**Patienten mit BCC** **(N=132)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	1 (0,8)
Kachexie, n (%)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	2 (1,5)
Husten, n (%)	1 (0,8)
Pleuraerguss, n (%)	1 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	2 (1,5)
Akute Nierenschädigung, n (%)	1 (0,8)
Nierenversagen, n (%)	1 (0,8)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	3 (2,3)
Adrenale Insuffizienz, n (%)	1 (0,8)
Hypophysitis, n (%)	1 (0,8)
Immunvermittelte Hypothyreose, n (%)	1 (0,8)
Herzerkrankungen, n (%)	1 (0,8)
Autoimmunperikarditis, n (%)	1 (0,8)
Immunvermittelte Myokarditis, n (%)	1 (0,8)
Patienten wurden bei Auftreten multipler UE, die zum Abbruch führten, innerhalb einer SOC / eines PT nur einmal gezählt. BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Bei insgesamt 17 Patienten (12,9 %) trat zum Datenschnitt 17. Februar 2020 mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (Tabelle 4-89). Die SOC mit den am häufigsten zum Therapieabbruch führenden UE war „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei vier Patienten (3,0 %). Mit Ausnahme von „Generelle Verschlechterung der körperlichen Gesundheit“ und „Kolitis“ bei jeweils zwei Patienten (1,5 %) führte kein UE bei mehr als einem Patienten zum Therapieabbruch (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie **R2810-ONC-1620**	**Patienten mit BCC** **(N=132)**
Immunreaktionen ≥ Grad 3, n (%), [95 %-KI][a]	15 (11,4) [6,5; 18,0]
Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2, n (%), [95 %-KI][a]	4 (3,0) [0,8; 7,6]

Studie R2810-ONC-1620	**Patienten mit BCC (N=132)**
Allergische Reaktionen ≥ Grad 2, n (%), [95 %-KI][a]	1 (0,8) [0,0; 4,1]
Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3K-Inhibitor, n (%), [95 %-KI][a]	0
Patienten wurden bei Auftreten multipler Immunreaktionen ≥ Grad 3 nur einmal gezählt. a: Exaktes Clopper-Pearson-KI BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PI 3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)	

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 fiel die Anzahl an Patienten mit UE von besonderem Interesse insgesamt niedrig aus. Immunreaktionen ≥ Grad 3 traten bei 15 Patienten (11,4 %), infusionsbedingte Reaktionen ≥ Grad 2 bei vier Patienten (3,0 %) und allergische Reaktionen ≥ Grad 2 bei einem Patienten (0,8 %) auf. Das UE von besonderem Interesse, Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3-K-Inhibitor, wurde dagegen bei keinem Patienten beobachtet (Tabelle 4-94).

Die nachfolgende Tabelle 4-95 stellt die Anzahl der Patienten mit UE, SUE und UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen), differenziert nach CTCAE-Schweregrad, dar.

Tabelle 4-95: Anzahl der Patienten mit UE nach mximalem Schweregrad - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie R2810-ONC-1620	**CTCAE Schweregrad**	**Patienten mit BCC (N=132)**
UE gesamt, n (%)	1 2 3 4 5	16 (12,1) 50 (37,9) 52 (39,4) 3 (2,3) 4 (3,0)
SUE, n (%)	1 2 3 4 5	2 (1,5) 6 (4,5) 28 (21,2) 2 (1,5) 4 (3,0)
Immunreaktionen, n (%)	1 2 3 4 5	0 4 (3,0) 14 (10,6) 1 (0,8) 0
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); N: Anzahl der Patienten;		

Studie R2810-ONC-1620	CTCAE Schweregrad	Patienten mit BCC (N=132)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)		

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.10 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 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1620)

Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	Anzahl systemischer Vortherapien	Abbruchgrund HHI-Therapie	Histologischer Subtyp	ECOG-PS
Gesamtüberleben (OS)							
○	○	○	○	○	○	○	○
Tumoransprechen							
●	●	●	●	●	●	●	●
Dauer des Ansprechens (DOR)							
●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30[a]							
○	○	○	○	○	○	○	○
Skindex-16[a]							
○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen - UE gesamt							
○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen -schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3							
○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen SUE							

Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	Anzahl systemischer Vortherapien	Abbruchgrund HHI-Therapie	Histologischer Subtyp	ECOG-PS
○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten							
○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen ≥ Grad 3)[b]							
○	○	○	○	○	○	○	○

a: Es werden die Ergebnisse aller Items dargestellt.
b: Die übrigen UE von besonderem Interesse, „Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2“, „Allergische Reaktionen ≥ Grad 2“ und „Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3K-Inhibitor“ wurden bei vier, einem bzw. keinem Patienten beobachtet. Subgruppenanalysen entfallen somit für diese UE von besonderem Interesse.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); DTR: Tiefe des Tumoransprechens (*depth of tumor response*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PI 3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.2.3.3.10.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%)	n2/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]
Geschlecht			
Männlich	14/79 (17,7)	65/79 (82,3)	25,7 [25,7; NC]
Weiblich	3/33 (9,1)	30/33 (90,9)	NC [NC; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	5/44 (11,4)	39/44 (88,6)	NC [NC; NC]
≥ 65	12/68 (17,6)	56/68 (82,4)	25,7 [NC; NC]
Abstammung[b]			

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%)	n2/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]
Weiß	11/79 (13,9)	68/79 (86,1)	25,7 [25,7; NC]
Nicht berichtet / fehlend	6/33 (18,2)	27/33 (81,8)	NC [NC; NC]
Geografische Region[c]			
Nordamerika	5/27 (18,5)	22/27 (81,5)	25,7 [25,7; NC]
Europa	12/85 (14,1)	73/85 (85,9)	NC [NC; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	8/66 (12,1)	58/66 (87,9)	25,7 [25,7; NC]
> 1	9/46 (19,6)	37/46 (80,4)	NC [22,0; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	15/89 (16,9)	74/89 (83,1)	25,7 [25,7; NC]
Unverträglichkeit	2/23 (8,7)	21/23 (91,3)	NC [19,3; NC]
Histologischer Subtyp[d]			
Infiltrativ	2/10 (20,0)	8/10 (80,0)	NC [10,2; NC]
Nodulär	1/25 (4,0)	24/25 (96,0)	NC [NC; NC]
Andere	14/76 (18,4)	62/76 (81,6)	25,7 [NC; NC]
ECOG-PS			
0	6/67 (9,0)	61/67 (91,0)	25,7 [25,7; NC]
1	11/45 (24,4)	34/45 (75,6)	NC [19,5; NC]

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
c: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
d: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PD: Krankheitsprogression (progressive disease)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.3.10.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n/N (%) [95 %-KI][a]		
	ORR[b]	CR-Rate	DCR[c]
Geschlecht			
Männlich	21/79 (26,6) [17,27; 37,72]	3/79 (3,8) [0,79; 10,70]	61/79 (77,2) [66,40; 85,90]
Weiblich	9/33 (27,3) [13,30; 45,52]	2/33 (6,1) [0,74; 20,23]	25/33 (75,8) [57,74; 88,91]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	13/44 (29,5) [16,76; 45,20]	3/44 (6,8) [1,43; 18,66]	31/44 (70,5) [54,80; 83,24]
≥ 65	17/68 (25,0) [15,29; 36,98]	2/68 (2,9) [0,36; 10,22]	55/68 (80,9) [69,53; 89,41]
Abstammung[d]			
Weiß	20/79 (25,3) [16,20; 36,36]	3/79 (3,8) [0,79; 10,70]	58/79 (73,4) [62,28; 82,73]
Nicht berichtet / fehlend	10/33 (30,3) [15,59; 48,71]	2/33 (6,1) [0,74; 20,23]	28/33 (84,8) [68,10; 94,89]
Geografische Region[e]			
Nordamerika	7/27 (25,9) [11,11; 46,28]	0/27 (0,0) [0,00; 12,77]	19/27 (70,4) [49,82; 86,25]
Europa	23/85 (27,1) [17,99; 37,79]	5/85 (5,9) [1,94; 13,20]	67/85 (78,8) [68,61; 86,94]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	19/66 (28,8) [18,30; 41,25]	3/66 (4,5) [0,95; 12,71]	50/66 (75,8) [63,64; 85,46]
> 1	11/46 (23,9) [12,59; 38,77]	2/46 (4,3) [0,53; 14,84]	36/46 (78,3) [63,64; 89,05]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	24/89 (27,0) [18,10; 37,42]	5/89 (5,6) [1,85; 12,63]	66/89 (74,2) [63,79; 82,86]
Unverträglichkeit	6/23 (26,1) [10,23; 48,41]	0/23 (0,0) [0,00; 14,82]	20/23 (87,0) [66,41; 97,22]
Histologischer Subtyp[f]			
Infiltrativ	3/10 (30,0) [6,67; 65,25]	0/10 (0,0) [0,00; 30,85]	8/10 (80,0) [44,39; 97,48]
Nodulär	6/25 (24,0) [9,36; 45,13]	2/25 (8,0) [0,98; 26,03]	20/25 (80,0) [59,30; 93,17]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n/N (%) [95 %-KI][a]		
	ORR[b]	CR-Rate	DCR[c]
Andere	20/76 (26,3) [16,87; 37,68]	3/76 (3,9) [0,82; 11,11]	57/76 (75,0) [63,74; 84,23]
ECOG-PS			
0	18/67 (26,9) [16,76; 39,10]	4/67 (6,0) [1,65; 14,59]	50/67 (74,6) [62,51; 84,47]
1	12/45 (26,7) [14,60; 41,94]	1/45 (2,2) [0,06; 11,77]	36/45 (80,0) [65,40; 90,42]

a: Exaktes Clopper-Pearson-KI
b: ORR (CR+PR), erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
c: DCR (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), SD: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation; PD: ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung.
d: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
e: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
f: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.3.10.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Patienten mit BCC und objektivem Ansprechen[a] (N=30)		
	n1/N (%)	n2/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][b]
Geschlecht			
Männlich	4/21 (19,0)	17/21 (81,0)	NC [15,5; NC]
Weiblich	4/9 (44,4)	5/9 (55,6)	15,0 [4,2; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	4/13 (30,8)	9/13 (69,2)	15,5 [9,0; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC und objektivem Ansprechen[a] (N=30)		
	n1/N (%)	n2/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][b]
≥ 65	4/17 (23,5)	13/17 (76,5)	NC [19,0; NC]
Abstammung[c]			
Weiß	4/20 (20,0)	16/20 (80,0)	NC [19,0; NC]
Nicht berichtet / fehlend	4/10 (40,0)	6/10 (60,0)	15,5 [4,2; NC]
Geografische Region[d]			
Nordamerika	2/7 (28,6)	5/7 (71,4)	NC [9,0; NC]
Europa	6/23 (26,1)	17/23 (73,9)	NC [15,0; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	5/19 (26,3)	14/19 (73,7)	NC [9,8; NC]
> 1	3/11 (27,3)	8/11 (72,7)	NC [8,5; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	5/24 (20,8)	19/24 (79,2)	NC [15,5; NC]
Unverträglichkeit	3/6 (50,0)	3/6 (50,0)	19,0 [8,5; NC]
Histologischer Subtyp[e]			
Infiltrativ	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	NC [4,8; NC]
Nodulär	1/6 (16,7)	5/6 (83,3)	NC [19,0; NC]
Andere	6/20 (30,0)	14/20 (70,0)	15,5 [9,8; NC]
ECOG-PS			
0	6/18 (33,3)	12/18 (66,7)	19,0 [15,0; NC]
1	2/12 (16,7)	10/12 (83,3)	NC [8,5; NC]

a: Patienten mit CR oder PR
b: Kaplan-Meier-Schätzer
c: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
d: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
e: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma); DOR: Dauer des Ansprechend (*duration of response*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.3.10.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Patienten mit laBCC (N=112)		
	n1/N (%)	n2/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]
Geschlecht			
Männlich	39/79 (49,4)	40/79 (50,6)	13,1 [6,2; NC]
Weiblich	16/33 (48,5)	17/33 (51,5)	13,1 [8,3; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	20/44 (45,5)	24/44 (54,5)	15,9 [4,4; NC]
≥ 65	35/68 (51,5)	33/68 (48,5)	12,9 [8,3; NC]
Abstammung[b]			
Weiß	38/79 (48,1)	41/79 (51,9)	12,9 [8,3; NC]
Nicht berichtet / fehlend	17/33 (51,5)	16/33 (48,5)	14,4 [6,2; NC]
Geografische Region[c]			
Nordamerika	12/27 (44,4)	15/27 (55,6)	13,1 [8,3; NC]
Europa	43/85 (50,6)	42/85 (49,4)	14,4 [8,0; 21,8]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	28/66 (42,4)	38/66 (57,6)	19,5 [9,8; NC]
> 1	27/46 (58,7)	19/46 (41,3)	8,6 [6,2; 21,3]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	43/89 (48,3)	46/89 (51,7)	13,1 [8,3; 21,8]
Unverträglichkeit	12/23 (52,2)	11/23 (47,8)	19,3 [8,0; NC]
Histologischer Subtyp[d]			
Infiltrativ	7/10 (70,0)	3/10 (30,0)	9,3 [2,1; NC]
Nodulär	9/25 (36,0)	16/25 (64,0)	21,3 [8,0; NC]
Andere	39/76 (51,3)	37/76 (48,7)	13,1 [6,2; 19,5]
ECOG-PS			
0	36/67 (53,7)	31/67 (46,3)	9,8 [6,2; 21,3]
1	19/45 (42,2)	26/45 (57,8)	14,4 [10,2; NC]

Subgruppe	**Patienten mit laBCC (N=112)**		
	n1/N (%)	**n2/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**
a:Kaplan-Meier-Schätzer b: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren. c: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet. d: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend. BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*) Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)			

4.3.2.3.3.10.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Patienten mit BCC n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) 95 %-KI]								
	Fatigue	Schmerz	Übelkeit / Erbrechen	Dyspnoe	Schlaflosig-keit	Appetit-verlust	Obstipation	Diarrhoe	Finanz-probleme
Geschlecht									
Männlich	28/79 (35,4) 51/79 (64,6) NC [8,38; NC]	35/79 (44,3) 44/79 (55,7) 10,38 [4,17; NC]	12/79 (15,2) 67/79 (84,8) NC [NC; NC]	16/79 (20,3) 63/79 (79,7) NC [NC; NC]	25/79 (31,6) 54/79 (68,4) NC [10,32; NC]	15/79 (19,0) 64/79 (81,0) NC [NC; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	12/79 (15,2) 67/79 (84,8) NC [NC; NC]	15/79 (19,0) 64/79 (81,0) NC [NC; NC]
Weiblich	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) 15,87 [4,30; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [15,87; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [10,35; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 10,45 [7,16; NC]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) NC [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [NC; NC]	5/33 (15,2) 28/33 (84,8) NC [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [18,66; NC]
Altersgruppe (Jahre)									
< 65	13/44 (29,5) 31/44 (70,5) NC [8,71; NC]	15/44 (34,1) 29/44 (65,9) NC [4,17; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [NC; NC]	8/44 (18,2) 36/44 (81,8) NC [NC; NC]	12/44 (27,3) 32/44 (72,7) NC [NC; NC]	8/44 (18,2) 36/44 (81,8) NC [NC; NC]	4/44 (9,1) 40/44 (90,9) NC [NC; NC]	6/44 (13,6) 38/44 (86,4) NC [NC; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [18,66; NC]
≥ 65	27/68 (39,7) 41/68 (60,3) 15,87 [6,31; NC]	28/68 (41,2) 40/68 (58,8) 15,87 [6,21; NC]	9/68 (13,2) 59/68 (86,8) NC [NC; NC]	16/68 (23,5) 52/68 (76,5) NC [NC; NC]	28/68 (41,2) 40/68 (58,8) 10,61 [7,16; NC]	14/68 (20,6) 54/68 (79,4) NC [NC; NC]	14/68 (20,6) 54/68 (79,4) NC [NC; NC]	11/68 (16,2) 57/68 (83,8) NC [NC; NC]	16/68 (23,5) 52/68 (76,5) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) 95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Abstammung[a]									
Weiß	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) NC [13,14; NC]	29/79 (36,7) 50/79 (63,3) NC [6,24; NC]	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) NC [NC; NC]	16/79 (20,3) 63/79 (79,7) NC [NC; NC]	30/79 (38,0) 49/79 (62,0) NC [8,18; NC]	15/79 (19,0) 64/79 (81,0) NC [NC; NC]	12/79 (15,2) 67/79 (84,8) NC [NC; NC]	13/79 (16,5) 66/79 (83,5) NC [NC; NC]	19/79 (24,1) 60/79 (75,9) NC [18,66; NC]
Nicht berichtet/ fehlend	16/33 (48,5) 17/33 (51,5) 10,38 [4,17; NC]	14/33 (42,4) 19/33 (57,6) NC [2,20; NC]	2/33 (6,1) 31/33 (93,9) NC [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [10,38; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [10,32; NC]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) NC [NC; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [NC; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]
Geografische Region[b]									
Nordamerika	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [6,93; NC]	11/27 (40,7) 16/27 (59,3) NC [2,20; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [13,17; NC]	5/27 (18,5) 22/27 (81,5) NC [13,14; NC]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [8,31; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [NC; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [6,21; NC]	1/27 (3,7) 26/27 (96,3) NC [NC; NC]	7/27 (25,9) 20/27 (74,1) NC [10,45; NC]
Europa	34/85 (40) 51/85 (60) 13,14 [8,38; NC]	32/85 (37,6) 53/85 (62,4) NC [6,24; NC]	10/85 (11,8) 75/85 (88,2) NC [NC; NC]	19/85 (22,4) 66/85 (77,6) NC [NC; NC]	32/85 (37,6) 53/85 (62,4) NC [8,18; NC]	18/85 (21,2) 67/85 (78,8) NC [NC; NC]	12/85 (14,1) 73/85 (85,9) NC [NC; NC]	16/85 (18,8) 69/85 (81,2) NC [NC; NC]	16/85 (18,8) 69/85 (81,2) NC [NC; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien									
1	21/66 (31,8) 45/66 (68,2) NC [8,38; NC]	26/66 (39,4) 40/66 (60,6) NC [4,14; NC]	11/66 (16,7) 55/66 (83,3) NC [NC; NC]	16/66 (24,2) 50/66 (75,8) NC [NC; NC]	23/66 (34,8) 43/66 (65,2) NC [7,16; NC]	14/66 (21,2) 52/66 (78,8) NC [NC; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	11/66 (16,7) 55/66 (83,3) NC [NC; NC]	10/66 (15,2) 56/66 (84,8) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) 95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
> 1	19/46 (41,3) 27/46 (58,7) 10,48 [6,93; NC]	17/46 (37,0) 29/46 (63,0) NC [6,24; NC]	5/46 (10,9) 41/46 (89,1) NC [NC; NC]	8/46 (17,4) 38/46 (82,6) NC [NC; NC]	17/46 (37,0) 29/46 (63,0) NC [8,31; NC]	8/46 (17,4) 38/46 (82,6) NC [NC; NC]	9/46 (19,6) 37/46 (80,4) NC [NC; NC]	6/46 (13,0) 40/46 (87,0) NC [NC; NC]	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [10,45; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie									
PD / mangeln-des Ansprechen	31/89 (34,8) 58/89 (65,2) NC [9,89; NC]	31/89 (34,8) 58/89 (65,2) NC [10,38; NC]	12/89 (13,5) 77/89 (86,5) NC [NC; NC]	19/89 (21,3) 70/89 (78,7) NC [NC; NC]	33/89 (37,1) 56/89 (62,9) NC [8,18; NC]	18/89 (20,2) 71/89 (79,8) NC [NC; NC]	13/89 (14,6) 76/89 (85,4) NC [NC; NC]	14/89 (15,7) 75/89 (84,3) NC [NC; NC]	18/89 (20,2) 71/89 (79,8) NC [NC; NC]
Unverträglich-keit	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) NC [4,14; NC]	12/23 (52,2) 11/23 (47,8) 6,24 [2,17; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [NC; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [NC; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) NC [8,31; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [NC; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [NC; NC]	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [18,66; NC]
Histologischer Subtyp[c]									
Infiltrativ	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,27; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,27; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,17; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) NC [2,10; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,10; NC]	0/10 (0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,10; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,10; NC]
Nodulär	12/25 (48,0) 13/25 (52,0) 9,89 [4,21; NC]	10/25 (40,0) 15/25 (60,0) 15,87 [2,14; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [NC; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [10,35; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) NC [4,17; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [NC; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [NC; NC]	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [7,59; NC]
Andere	24/76 (31,6) 52/76 (68,4) NC [10,38; NC]	29/76 (38,2) 47/76 (61,8) NC [6,24; NC]	13/76 (17,1) 63/76 (82,9) NC [NC; NC]	18/76 (23,7) 58/76 (76,3) NC [NC; NC]	26/76 (34,2) 50/76 (65,8) NC [8,34; NC]	16/76 (21,1) 60/76 (78,9) NC [NC; NC]	13/76 (17,1) 63/76 (82,9) NC [NC; NC]	12/76 (15,8) 64/76 (84,2) NC [NC; NC]	14/76 (18,4) 62/76 (81,6) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) 95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
ECOG-PS									
0	22/67 (32,8) 45/67 (67,2) NC [10,48; NC]	27/67 (40,3) 40/67 (59,7) NC [6,24; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [NC; NC]	12/67 (17,9) 55/67 (82,1) NC [NC; NC]	25/67 (37,3) 42/67 (62,7) NC [8,31; NC]	10/67 (14,9) 57/67 (85,1) NC [NC; NC]	11/67 (16,4) 56/67 (83,6) NC [NC; NC]	8/67 (11,9) 59/67 (88,1) NC [NC; NC]	16/67 (23,9) 51/67 (76,1) NC [18,66; NC]
1	18/45 (40,0) 27/45 (60,0) 8,31 [4,17; NC]	16/45 (35,6) 29/45 (64,4) NC [4,17; NC]	7/45 (15,6) 38/45 (84,4) NC [NC; NC]	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) NC [10,35; NC]	15/45 (33,3) 30/45 (66,7) NC [6,24; NC]	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) NC [4,17; NC]	7/45 (15,6) 38/45 (84,4) NC [NC; NC]	9/45 (20,0) 36/45 (80,0) NC [NC; NC]	7/45 (15,6) 38/45 (84,4) NC [NC; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)** **n1/N (%)** **n2/N (%)** **Median (Monate)** **[95 %-KI]**								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Geschlecht									
Männlich	52/79 (65,8) 27/79 (34,2) 6,18 [3,55; 8,31]	28/79 (35,4) 51/79 (64,6) 18,73 [14,06; 23,29]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [15,90; NC]	25/79 (31,6) 54/79 (68,4) 21,68 [15,84; NC]	26/79 (32,9) 53/79 (67,1) 23,29 [10,32; 23,29]	22/79 (27,8) 57/79 (72,2) 23,29 [15,9; 23,29]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [18,66; NC]	21/79 (26,6) 58/79 (73,4) 23,29 [NC; NC]	22/79 (27,8) 57/79 (72,2) NC [18,60; NC]
Weiblich	20/33 (60,6) 13/33 (39,4) 6,28 [2,14; 13,37]	19/33 (57,6) 14/33 (42,4) 8,31 [2,17; 18,92]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 10,32 [4,21; 21,95]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 13,37 [6,47; NC]	17/33 (51,5) 16/33 (48,5) 8,31 [4,17; NC]	14/33 (42,4) 19/33 (57,6) 18,92 [6,28; 19,55]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) 18,92 [10,61; 18,92]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 18,92 [6,21; 18,92]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) 21,95 [NC; NC]
Altersgruppe (Jahre)									
< 65	24/44 (54,5) 20/44 (45,5) 8,31 [2,33; 15,97]	18/44 (40,9) 26/44 (59,1) 15,84 [6,37; NC]	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) 15,90 [8,31; NC]	17/44 (38,6) 27/44 (61,4) 16,10 [8,25; NC]	19/44 (43,2) 25/44 (56,8) 10,45 [6,31; NC]	15/44 (34,1) 29/44 (65,9) 19,55 [10,45; NC]	11/44 (25,0) 33/44 (75,0) NC [13,80; NC]	15/44 (34,1) 29/44 (65,9) NC [8,41; NC]	17/44 (38,6) 27/44 (61,4) NC [6,24; NC]
≥ 65	48/68 (70,6) 20/68 (29,4) 4,17 [2,30; 8,25]	29/68 (42,6) 39/68 (57,4) 18,66 [8,57; 23,29]	17/68 (25,0) 51/68 (75,0) 21,95 [21,95; NC]	23/68 (33,8) 45/68 (66,2) 21,68 [15,84; NC]	24/68 (35,3) 44/68 (64,7) 19,75 [8,31; 23,29]	21/68 (30,9) 47/68 (69,1) 18,92 [15,9; 23,29]	17/68 (25,0) 51/68 (75,0) 18,92 [18,66; NC]	19/68 (27,9) 49/68 (72,1) 18,92 [18,92; 23,29]	12/68 (17,6) 56/68 (82,4) 21,95 [21,95; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Abstammung[a]									
Weiß	47/79 (59,5) 32/79 (40,5) 8,25 [4,11; 13,14]	30/79 (38,0) 49/79 (62,0) 18,92 [8,57; 23,29]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) 21,95 [15,90; NC]	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) 21,68 [15,84; NC]	30/79 (38) 49/79 (62) 19,75 [8,41; 23,29]	21/79 (26,6) 58/79 (73,4) 19,55 [18,92; 23,29]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [18,92; NC]	23/79 (29,1) 56/79 (70,9) 18,92 [13,08; 23,29]	21/79 (26,6) 58/79 (73,4) 21,95 [18,60; NC]
Nicht berichtet/ fehlend	25/33 (75,8) 8/33 (24,2) 4,17 [2,17; 6,28]	17/33 (51,5) 16/33 (48,5) 15,84 [4,17; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 13,14 [4,21; NC]	16/33 (48,5) 17/33 (51,5) 10,45 [4,17; NC]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) NC [6,24; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 18,66 [6,31; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [15,84; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [6,34; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [10,38; NC]
Geografische Region[b]									
Nordamerika	15/27 (55,6) 12/27 (44,4) 8,31 [2,10; 15,97]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) 23,29 [8,31; 23,29]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [6,14; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [8,31; NC]	13/27 (48,1) 14/27 (51,9) 10,32 [4,86; 23,29]	10/27 (37) 17/27 (63) 19,55 [8,31; 23,29]	7/27 (25,9) 20/27 (74,1) NC [8,38; NC]	11/27 (40,7) 16/27 (59,3) 10,38 [6,21; 23,29]	10/27 (37) 17/27 (63) NC [4,14; NC]
Europa	57/85 (67,1) 28/85 (32,9) 6,18 [4,14; 8,25]	39/85 (45,9) 46/85 (54,1) 15,84 [6,37; 18,92]	25/85 (29,4) 60/85 (70,6) 21,95 [13,14; 21,95]	34/85 (40,0) 51/85 (60,0) 16,1 [10,45; NC]	30/85 (35,3) 55/85 (64,7) 19,75 [8,31; NC]	26/85 (30,6) 59/85 (69,4) 18,92 [15,90; NC]	21/85 (24,7) 64/85 (75,3) 18,92 [18,66; NC]	23/85 (27,1) 62/85 (72,9) 18,92 [18,92; NC]	19/85 (22,4) 66/85 (77,6) 21,95 [18,60; 21,95]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien									
1	37/66 (56,1) 29/66 (43,9) 8,25 [4,17; 14,06]	22/66 (33,3) 44/66 (66,7) 18,92 [15,84; 23,29]	16/66 (24,2) 50/66 (75,8) 21,95 [21,95; NC]	19/66 (28,8) 47/66 (71,2) NC [15,84; NC]	22/66 (33,3) 44/66 (66,7) 19,75 [8,31; 23,29]	20/66 (30,3) 46/66 (69,7) 18,92 [15,90; 23,29]	16/66 (24,2) 50/66 (75,8) 18,92 [18,66; NC]	20/66 (30,3) 46/66 (69,7) 18,92 [13,08; 23,29]	20/66 (30,3) 46/66 (69,7) 21,95 [10,38; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
> 1	35/46 (76,1) 11/46 (23,9) 4,14 [2,14; 6,28]	25/46 (54,3) 21/46 (45,7) 13,08 [4,14; 18,73]	17/46 (37,0) 29/46 (63,0) 15,90 [8,31; NC]	21/46 (45,7) 25/46 (54,3) 15,87 [6,34; 21,68]	21/46 (45,7) 25/46 (54,3) 10,45 [6,18; NC]	16/46 (34,8) 30/46 (65,2) 19,55 [10,45; NC]	12/46 (26,1) 34/46 (73,9) NC [NC; NC]	14/46 (30,4) 32/46 (69,6) NC [9,46; NC]	9/46 (19,6) 37/46 (80,4) NC [NC; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie									
PD / mangeln-des Ansprechen	54/89 (60,7) 35/89 (39,3) 6,28 [4,17; 13,17]	37/89 (41,6) 52/89 (58,4) 18,73 [8,31; 23,29]	24/89 (27,0) 65/89 (73,0) 21,95 [15,90; NC]	31/89 (34,8) 58/89 (65,2) 21,68 [13,04; NC]	31/89 (34,8) 58/89 (65,2) 19,75 [9,46; 23,29]	29/89 (32,6) 60/89 (67,4) 18,69 [15,84; 23,29]	22/89 (24,7) 67/89 (75,3) 18,92 [18,66; NC]	24/89 (27) 65/89 (73) 23,29 [18,92; 23,29]	21/89 (23,6) 68/89 (76,4) 21,95 [21,95; NC]
Unverträglich-keit	18/23 (78,3) 5/23 (21,7) 4,17 [2,10; 6,37]	10/23 (43,5) 13/23 (56,5) 15,90 [8,41; NC]	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) 13,14 [6,87; NC]	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) 15,84 [6,24; NC]	12/23 (52,2) 11/23 (47,8) 8,31 [6,18; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) 19,55 [6,87; NC]	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [13,80; NC]	10/23 (43,5) 13/23 (56,5) 13,14 [6,34; NC]	8/23 (34,8) 15/23 (65,2) 18,60 [10,38; NC]
Histologischer Subtyp[c]									
Infiltrativ	9/10 (90,0) 1/10 (10,0) 2,17 [2,10; 14,06]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,14; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [8,18; NC]	6/10 (60,0) 4/10 (40,0) 8,31 [2,10; 19,75]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [11,33; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,17; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,10; NC]
Nodulär	14/25 (56,0) 11/25 (44,0) 6,23 [2,30; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) NC [2,10; NC]	8/25 (32,0) 17/25 (68,0) NC [6,14; NC]	15/25 (60,0) 10/25 (40,0) 10,45 [4,21; 16,10]	8/25 (32,0) 17/25 (68,0) NC [8,31; NC]	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [6,31; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [18,60; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Andere	48/76 (63,2) 28/76 (36,8) 6,24 [4,14; 8,41]	35/76 (46,1) 41/76 (53,9) 15,90 [8,31; 18,92]	23/76 (30,3) 53/76 (69,7) 21,95 [13,14; NC]	23/76 (30,3) 53/76 (69,7) 21,68 [21,68; NC]	29/76 (38,2) 47/76 (61,8) 23,29 [8,31; 23,29]	29/76 (38,2) 47/76 (61,8) 18,69 [10,61; 19,55]	20/76 (26,3) 56/76 (73,7) 18,92 [15,84; NC]	27/76 (35,5) 49/76 (64,5) 18,92 [10,38; 23,29]	23/76 (30,3) 53/76 (69,7) 21,95 [10,61; NC]
ECOG-PS									
0	48/67 (71,6) 19/67 (28,4) 4,17 [2,30; 8,31]	32/67 (47,8) 35/67 (52,2) 15,90 [8,57; 23,29]	21/67 (31,3) 46/67 (68,7) 21,95 [13,14; NC]	26/67 (38,8) 41/67 (61,2) 21,68 [13,37; NC]	28/67 (41,8) 39/67 (58,2) 19,75 [8,31; 23,29]	25/67 (37,3) 42/67 (62,7) 18,92 [15,84; 23,29]	17/67 (25,4) 50/67 (74,6) 18,92 [18,66; NC]	23/67 (34,3) 44/67 (65,7) 23,29 [13,08; 23,29]	21/67 (31,3) 46/67 (68,7) 21,95 [18,60; NC]
1	24/45 (53,3) 21/45 (46,7) 8,25 [4,14; 15,74]	15/45 (33,3) 30/45 (66,7) NC [4,60; NC]	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) NC [8,41; NC]	14/45 (31,1) 31/45 (68,9) NC [8,18; NC]	15/45 (33,3) 30/45 (66,7) NC [8,31; NC]	11/45 (24,4) 34/45 (75,6) 18,69 [10,38; NC]	11/45 (24,4) 34/45 (75,6) NC [8,31; NC]	11/45 (24,4) 34/45 (75,6) NC [10,38; NC]	8/45 (17,8) 37/45 (82,2) NC [13,14; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)** **n1/N (%)** **n2/N (%)** **Median (Monate)** **[95 %-KI]**								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Geschlecht									
Männlich	16/79 (20,3) 63/79 (79,7) NC [20,34; NC]	27/79 (34,2) 52/79 (65,8) NC [10,32; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) NC [NC; NC]	15/79 (19,0) 64/79 (81,0) NC [NC; NC]	12/79 (15,2) 67/79 (84,8) NC [NC; NC]	7/79 (8,9) 72/79 (91,1) NC [NC; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [21,68; NC]
Weiblich	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [10,48; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [15,87; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [15,87; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [16,00; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [10,45; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [15,84; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [15,90; NC]	3/33 (9,1) 30/33 (90,9) NC [NC; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [18,66; NC]
Altersgruppe (Jahre)									
< 65	12/44 (27,3) 32/44 (72,7) NC [13,14; NC]	12/44 (27,3) 32/44 (72,7) NC [16,00; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [15,90; NC]	6/44 (13,6) 38/44 (86,4) NC [16,00; NC]	6/44 (13,6) 38/44 (86,4) NC [NC; NC]	5/44 (11,4) 39/44 (88,6) NC [NC; NC]	3/44 (6,8) 41/44 (93,2) NC [15,90; NC]	4/44 (9,1) 40/44 (90,9) NC [NC; NC]	3/44 (6,8) 41/44 (93,2) NC [18,66; NC]
≥ 65	14/68 (20,6) 54/68 (79,4) NC [20,34; NC]	23/68 (33,8) 45/68 (66,2) NC [12,39; NC]	7/68 (10,3) 61/68 (89,7) NC [NC; NC]	9/68 (13,2) 59/68 (86,8) NC [NC; NC]	19/68 (27,9) 49/68 (72,1) NC [11,04; NC]	11/68 (16,2) 57/68 (83,8) NC [NC; NC]	10/68 (14,7) 58/68 (85,3) NC [18,76; NC]	9/68 (13,2) 59/68 (86,8) NC [NC; NC]	11/68 (16,2) 57/68 (83,8) NC [21,68; NC]
Abstammung[a]									
Weiß	17/79 (21,5) 62/79 (78,5)	24/79 (30,4) 55/79 (69,6)	13/79 (16,5) 66/79 (83,5)	9/79 (11,4) 70/79 (88,6)	17/79 (21,5) 62/79 (78,5)	12/79 (15,2) 67/79 (84,8)	11/79 (13,9) 68/79 (86,1)	11/79 (13,9) 68/79 (86,1)	13/79 (16,5) 66/79 (83,5)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
	NC [15,87; NC]	NC [15,87; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [14,29; NC]	NC [NC; NC]	NC [18,76; NC]	NC [NC; NC]	21,68 [21,68; NC]
Nicht berichtet/ fehlend	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) 20,34 [13,14; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [10,32; NC]	1/33 (3) 32/33 (97) NC [NC; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [13,90; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [11,04; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]	2/33 (6,1) 31/33 (93,9) NC [NC; NC]	2/33 (6,1) 31/33 (93,9) NC [NC; NC]	1/33 (3,0) 32/33 (97,0) NC [NC; NC]
Geografische Region[b]									
Nordamerika	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	9/27 (33,3) 18/27 (66,7) NC [6,24; NC]	5/27 (18,5) 22/27 (81,5) NC [13,17; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [13,17; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	2/27 (7,4) 25/27 (92,6) NC [NC; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) 18,76 [15,90; NC]	1/27 (3,7) 26/27 (96,3) NC [NC; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [16,00; NC]
Europa	23/85 (27,1) 62/85 (72,9) 20,34 [14,75; NC]	26/85 (30,6) 59/85 (69,4) NC [15,87; NC]	9/85 (10,6) 76/85 (89,4) NC [NC; NC]	12/85 (14,1) 73/85 (85,9) NC [NC; NC]	22/85 (25,9) 63/85 (74,1) NC [14,29; NC]	14/85 (16,5) 71/85 (83,5) NC [NC; NC]	9/85 (10,6) 76/85 (89,4) NC [NC; NC]	12/85 (14,1) 73/85 (85,9) NC [NC; NC]	11/85 (12,9) 74/85 (87,1) NC [21,68; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien									
1	13/66 (19,7) 53/66 (80,3) NC [20,34; NC]	21/66 (31,8) 45/66 (68,2) NC [8,38; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	10/66 (15,2) 56/66 (84,8) NC [NC; NC]	15/66 (22,7) 51/66 (77,3) NC [NC; NC]	10/66 (15,2) 56/66 (84,8) NC [NC; NC]	6/66 (9,1) 60/66 (90,9) NC [NC; NC]	8/66 (12,1) 58/66 (87,9) NC [NC; NC]	6/66 (9,1) 60/66 (90,9) NC [NC; NC]
> 1	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [13,90; NC]	14/46 (30,4) 32/46 (69,6) NC [15,87; NC]	5/46 (10,9) 41/46 (89,1) NC [NC; NC]	5/46 (10,9) 41/46 (89,1) NC [NC; NC]	10/46 (21,7) 36/46 (78,3) NC [14,29; NC]	6/46 (13,0) 40/46 (87,0) NC [NC; NC]	7/46 (15,2) 39/46 (84,8) NC [18,76; NC]	5/46 (10,9) 41/46 (89,1) NC [NC; NC]	8/46 (17,4) 38/46 (82,6) 21,68 [16,00; 21,68]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Abbruchgrund der HHI-Therapie									
PD / mangeln-des Ansprechen	23/89 (25,8) 66/89 (74,2) NC [14,75; NC]	28/89 (31,5) 61/89 (68,5) NC [12,39; NC]	10/89 (11,2) 79/89 (88,8) NC [NC; NC]	13/89 (14,6) 76/89 (85,4) NC [NC; NC]	20/89 (22,5) 69/89 (77,5) NC [NC; NC]	15/89 (16,9) 74/89 (83,1) NC [NC; NC]	9/89 (10,1) 80/89 (89,9) NC [NC; NC]	12/89 (13,5) 77/89 (86,5) NC [NC; NC]	12/89 (13,5) 77/89 (86,5) NC [21,68; NC]
Unverträglich-keit	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) NC [6,37; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [15,90; NC]	2/23 (8,7) 21/23 (91,3) NC [16,00; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [13,08; NC]	1/23 (4,3) 22/23 (95,7) NC [NC; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [15,90; NC]	1/23 (4,3) 22/23 (95,7) NC [NC; NC]	2/23 (8,7) 21/23 (91,3) NC [18,66; NC]
Histologischer Subtyp[c]									
Infiltrativ	0/10 (0,0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,27; NC]	0/10 (0,0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [6,24; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [18,60; NC]	0/10 (0,0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,10; NC]	0/10 (0,0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]
Nodulär	8/25 (32,0) 17/25 (68,0) 15,87 [14,29; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) 15,90 [2,30; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [15,87; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [NC; NC]	8/25 (32,0) 17/25 (680) NC [9,89; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [NC; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [10,35; NC]
Andere	18/76 (23,7) 58/76 (76,3) NC [20,34; NC]	22/76 (28,9) 54/76 (71,1) NC [16,00; NC]	11/76 (14,5) 65/76 (85,5) NC [NC; NC]	13/76 (17,1) 63/76 (82,9) NC [NC; NC]	14/76 (18,4) 62/76 (81,6) NC [NC; NC]	11/76 (14,5) 65/76 (85,5) NC [NC; NC]	9/76 (11,8) 67/76 (88,2) NC [18,76; NC]	10/76 (13,2) 66/76 (86,8) NC [NC; NC]	9/76 (11,8) 67/76 (88,2) NC [21,68; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
ECOG-PS									
0	13/67 (19,4) 54/67 (80,6) NC [NC; NC]	20/67 (29,9) 47/67 (70,1) NC [15,90; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [NC; NC]	5/67 (7,5) 62/67 (92,5) NC [NC; NC]	15/67 (22,4) 52/67 (77,6) NC [18,66; NC]	7/67 (10,4) 60/67 (89,6) NC [NC; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [18,76; NC]	7/67 (10,4) 60/67 (89,6) NC [NC; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [21,68; NC]
1	13/45 (28,9) 32/45 (71,1) 20,34 [13,14; 20,34]	15/45 (33,3) 30/45 (66,7) NC [6,21; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [NC; NC]	10/45 (22,2) 35/45 (77,8) NC [13,17; NC]	10/45 (22,2) 35/45 (77,8) NC [10,45; NC]	9/45 (20,0) 36/45 (80,0) NC [18,60; NC]	4/45 (8,9) 41/45 (91,1) NC [NC; NC]	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [NC; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression *(progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)**								
	n1/N (%) n2/N (%) Median (/Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Geschlecht									
Männlich	30/79 (38,0) 49/79 (62,0) 16,00 [13,17; NC]	16/79 (20,3) 63/79 (79,7) NC [NC; NC]	7/79 (8,9) 72/79 (91,1) NC [NC; NC]	15/79 (19,0) 64/79 (81,0) NC [21,68; NC]	17/79 (21,5) 62/79 (78,5) NC [15,97; NC]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) NC [NC; NC]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) 21,82 [21,82; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]
Weiblich	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 15,74 [7,16; NC]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 18,92 [8,41; 19,55]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) 21,95 [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [13,37; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [8,41; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) 18,92 [13,21; 19,55]	3/33 (9,1) 30/33 (90,9) NC [NC; NC]	5/33 (15,2) 28/33 (84,8) NC [13,21; NC]	3/33 (9,1) 30/33 (90,9) 21,95 [NC; NC]
Altersgruppe (Jahre)									
< 65	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) 15,97 [9,99; NC]	10/44 (22,7) 34/44 (77,3) NC [19,55; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [15,90; NC]	10/44 (22,7) 34/44 (77,3) NC [13,37; NC]	13/44 (29,5) 31/44 (70,5) NC [13,24; NC]	8/44 (18,2) 36/44 (81,8) NC [19,55; NC]	6/44 (13,6) 38/44 (86,4) 21,82 [15,97; 21,82]	8/44 (18,2) 36/44 (81,8) NC [NC; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [NC; NC]
≥ 65	27/68 (39,7) 41/68 (60,3) 16,00 [13,21; NC]	19/68 (27,9) 49/68 (72,1) NC [18,66; NC]	6/68 (8,8) 62/68 (91,2) 21,95 [21,95; NC]	13/68 (19,1) 55/68 (80,9) NC [21,68; NC]	15/68 (22,1) 53/68 (77,9) 19,75 [15,97; NC]	11/68 (16,2) 57/68 (83,8) NC [18,92; NC]	8/68 (11,8) 60/68 (88,2) NC [NC; NC]	6/68 (8,8) 62/68 (91,2) NC [NC; NC]	5/68 (7,4) 63/68 (92,6) 21,95 [21,95; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (/Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Abstammung[a]									
Weiß	30/79 (38,0) 49/79 (62,0) 15,74 [13,17; NC]	19/79 (24,1) 60/79 (75,9) NC [18,92; NC]	7/79 (8,9) 72/79 (91,1) 21,95 [21,95; NC]	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) 21,68 [21,68; NC]	19/79 (24,1) 60/79 (75,9) NC [15,90; NC]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) NC [18,92; NC]	8/79 (10,1) 71/79 (89,9) NC [NC; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	8/79 (10,1) 71/79 (89,9) 21,95 [21,95; NC]
Nicht berichtet/ fehlend	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 18,66 [7,16; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [14,06; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [14,06; NC]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) NC [10,45; NC]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) 16,00 [15,90; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [18,66; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) 21,82 [18,66;21,82]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [18,66; NC]	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]
Geografische Region[b]									
Nordamerika	10/27 (37,0) 17/27 (63,0) 15,97 [4,17; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [19,55; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [13,17; NC]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [9,46; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [13,21; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [15,97; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [13,21; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [10,45; NC]
Europa	33/85 (38,8) 52/85 (61,2) 16,00 [13,21; NC]	23/85 (27,1) 62/85 (72,9) NC [18,66; NC]	10/85 (11,8) 75/85 (88,2) 21,95 [NC; NC]	19/85 (22,4) 66/85 (77,6) 21,68 [21,68; NC]	20/85 (23,5) 65/85 (76,5) 19,75 [15,97; NC]	15/85 (17,6) 70/85 (82,4) NC [18,92; NC]	11/85 (12,9) 74/85 (87,1) 21,82 [21,82; NC]	10/85 (11,8) 75/85 (88,2) NC [NC; NC]	8/85 (9,4) 77/85 (90,6) 21,95 [NC; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien									
1	23/66 (34,8) 43/66 (65,2) 18,66 [10,32; NC]	13/66 (19,7) 53/66 (80,3) NC [18,92; NC]	6/66 (9,1) 60/66 (90,9) 21,95 [21,95; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	12/66 (18,2) 54/66 (81,8) NC [15,97; NC]	7/66 (10,6) 59/66 (89,4) NC [18,92; NC]	7/66 (10,6) 59/66 (89,4) NC [21,82; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) 21,95 [21,95; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (/Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
> 1	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) 14,06 [8,57; NC]	16/46 (34,8) 30/46 (65,2) 19,55 [14,06; NC]	7/46 (15,2) 39/46 (84,8) NC [15,90; NC]	14/46 (30,4) 32/46 (69,6) 21,68 [13,37; 21,68]	16/46 (34,8) 30/46 (65,2) 18,60 [13,24; NC]	12/46 (26,1) 34/46 (73,9) 19,55 [19,55; NC]	7/46 (15,2) 39/46 (84,8) NC [NC; NC]	5/46 (10,9) 41/46 (89,1) NC [18,66; NC]	3/46 (6,5) 43/46 (93,5) NC [NC; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie									
PD / mangelndes Ansprechen	31/89 (34,8) 58/89 (65,2) 16,00 [13,37; NC]	23/89 (25,8) 66/89 (74,2) NC [18,92; NC]	10/89 (11,2) 79/89 (88,8) 21,95 [21,95; NC]	18/89 (20,2) 71/89 (79,8) NC [21,68; NC]	21/89 (23,6) 68/89 (76,4) NC [15,97; NC]	14/89 (15,7) 75/89 (84,3) NC [18,92; NC]	12/89 (13,5) 77/89 (86,5) NC [21,82; NC]	8/89 (9,0) 81/89 (91,0) NC [NC; NC]	12/89 (13,5) 77/89 (86,5) 21,95 [21,95; NC]
Unverträglich-keit	12/23 (52,2) 11/23 (47,8) 8,57 [6,18; NC]	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) 19,55 [15,90; NC]	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [10,35; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) 18,60 [10,32; NC]	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) 19,55 [19,55; NC]	2/23 (8,7) 21/23 (91,3) NC [18,60; NC]	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [13,14; NC]	0/23 (0) 23/23 (100) NC [NC; NC]
Histologischer Subtyp[c]									
Infiltrativ	7/10 (70,0) 3/10 (30,0) 14,06 [2,10; 19,75]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [4,17; NC]	0/10 (0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) 19,75 [2,27; 19,75]	0/10 (0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	0/10 (0) 10/10 (100,0) NC [NC; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [4,86; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,10; NC]
Nodulär	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [5,68; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	1/25 (4,0) 24/25 (96,0) NC [NC; NC]	10/25 (40,0) 15/25 (60,0) 15,87 [9,00; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [18,60; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [NC; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [18,60; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [NC; NC]	1/25 (4,0) 24/25 (96,0) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (/Monate) [95 %-KI]								
	Fatigue	**Schmerz**	**Übelkeit / Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanz-probleme**
Andere	28/76 (36,8) 48/76 (63,2) 16,00 [13,17; NC]	22/76 (28,9) 54/76 (71,1) 19,55 [18,66; NC]	10/76 (13,2) 66/76 (86,8) 21,95 [21,95; NC]	13/76 (17,1) 63/76 (82,9) NC [21,68; NC]	19/76 (25,0) 57/76 (75,0) NC [15,90; NC]	16/76 (21,1) 60/76 (78,9) 19,55 [18,92; NC]	10/76 (13,2) 66/76 (86,8) NC [21,82; NC]	10/76 (13,2) 66/76 (86,8) NC [NC; NC]	10/76 (13,2) 66/76 (86,8) 21,95 [21,95; NC]
ECOG-PS									
0	31/67 (46,3) 36/67 (53,7) 14,06 [8,57; NC]	19/67 (28,4) 48/67 (71,6) 19,55 [18,66; NC]	7/67 (10,4) 60/67 (89,6) 21,95 [21,95; NC]	18/67 (26,9) 49/67 (73,1) NC [21,68; NC]	18/67 (26,9) 49/67 (73,1) NC [16,00; NC]	14/67 (20,9) 53/67 (79,1) NC [18,92; NC]	10/67 (14,9) 57/67 (85,1) 21,82 [21,82; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [NC; NC]	7/67 (10,4) 60/67 (89,6) 21,95 [21,95; NC]
1	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) 16,00 [13,17; NC]	10/45 (22,2) 35/45 (77,8) NC [10,45; NC]	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [NC; NC]	10/45 (22,2) 35/45 (77,8) NC [10,45; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [NC; NC]	4/45 (8,9) 41/45 (91,1) NC [NC; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [18,66; NC]	5/45 (11,1) 40/45 (88,9) NC [13,14; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.3.10.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	Globaler Gesundheitsstatus / QoL
Geschlecht						
Männlich	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [NC; NC]	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) NC [10,41; NC]	21/79 (26,6) 58/79 (73,4) NC [NC; NC]	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) NC [10,38; NC]	26/79 (32,9) 53/79 (67,1) NC [13,17; NC]	27/79 (34,2) 52/79 (65,8) NC [10,48; NC]
Weiblich	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) NC [13,37; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [8,31; NC]	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) NC [4,17; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) 18,92 [18,92; NC]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) NC [2,20; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [5,52; NC]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	5/44 (11,4) 39/44 (88,6) NC [NC; NC]	10/44 (22,7) 34/44 (77,3) NC [NC; NC]	14/44 (31,8) 30/44 (68,2) NC [6,31; NC]	10/44 (22,7) 34/44 (77,3) NC [NC; NC]	14/44 (31,8) 30/44 (68,2) NC [6,47; NC]	14/44 (31,8) 30/44 (68,2) NC [10,32; NC]
≥ 65	20/68 (29,4) 48/68 (70,6) NC [13,37; NC]	25/68 (36,8) 43/68 (63,2) NC [8,31; NC]	19/68 (27,9) 49/68 (72,1) NC [NC; NC]	20/68 (29,4) 48/68 (70,6) 18,92 [10,61; NC]	25/68 (36,8) 43/68 (63,2) NC [7,59; NC]	24/68 (35,3) 44/68 (64,7) NC [8,18; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
Abstammung[a]						
Weiß	20/79 (25,3) 59/79 (74,7) NC [NC; NC]	26/79 (32,9) 53/79 (67,1) NC [9,89; NC]	20/79 (25,3) 59/79 (74,7) NC [NC; NC]	23/79 (29,1) 56/79 (70,9) 18,92 [18,92; NC]	29/79 (36,7) 50/79 (63,3) NC [8,57; NC]	23/79 (29,1) 56/79 (70,9) NC [10,68; NC]
Nicht berichtet/ fehlend	5/33 (15,2) 28/33 (84,8) NC [NC; NC]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) NC [10,41; NC]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) NC [4,17; NC]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) NC [NC; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [5,16; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 10,48 [4,21; NC]
Geografische Region[b]						
Nordamerika	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [NC; NC]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [4,21; NC]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [4,17; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [NC; NC]	12/27 (44,4) 15/27 (55,6) 13,17 [2,10; NC]	9/27 (33,3) 18/27 (66,7) NC [4,17; NC]
Europa	21/85 (24,7) 64/85 (75,3) NC [NC; NC]	27/85 (31,8) 58/85 (68,2) NC [10,41; NC]	25/85 (29,4) 60/85 (70,6) NC [NC; NC]	24/85 (28,2) 61/85 (71,8) 18,92 [18,92; NC]	27/85 (31,8) 58/85 (68,2) NC [NC; NC]	29/85 (34,1) 56/85 (65,9) NC [10,32; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien						
1	17/66 (25,8) 49/66 (74,2) NC [13,37; NC]	22/66 (33,3) 44/66 (66,7) NC [8,31; NC]	20/66 (30,3) 46/66 (69,7) NC [6,31; NC]	17/66 (25,8) 49/66 (74,2) NC [18,92; NC]	19/66 (28,8) 47/66 (71,2) NC [NC; NC]	23/66 (34,8) 43/66 (65,2) NC [8,18; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
> 1	8/46 (17,4) 38/46 (82,6) NC [NC; NC]	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [9,89; NC]	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [NC; NC]	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [10,61; NC]	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) NC [4,60; NC]	15/46 (32,6) 31/46 (67,4) NC [8,34; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie						
PD / mangelndes Ansprechen	20/89 (22,5) 69/89 (77,5) NC [NC; NC]	27/89 (30,3) 62/89 (69,7) NC [15,87; NC]	26/89 (29,2) 63/89 (70,8) NC [NC; NC]	21/89 (23,6) 68/89 (76,4) NC [18,92; NC]	32/89 (36,0) 57/89 (64,0) NC [7,59; NC]	32/89 (36,0) 57/89 (64,0) 15,97 [8,34; NC]
Unverträglichkeit	5/23 (21,7) 18/23 (78,3) NC [NC; NC]	8/23 (34,8) 15/23 (65,2) NC [4,17; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) NC [2,27; NC]	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) NC [4,17; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) NC [2,20; NC]	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [6,31; NC]
Histologischer Subtyp[c]						
Infiltrativ	6/10 (60,0) 4/10 (40,0) 4,11 [2,10; NC]	5/10 (50,0) 5/10 (50,0) 4,17 [2,10; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) NC [2,10; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]	5/10 (50,0) 5/10 (50,0) 8,18 [2,10; NC]
Nodulär	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [NC; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) 15,87 [8,31; NC]	10/25 (40,0) 15/25 (60,0) NC [2,14; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [NC; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) NC [6,14; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [NC; NC]
Andere	14/76 (18,4) 62/76 (81,6) NC [NC; NC]	20/76 (26,3) 56/76 (73,7) NC [NC; NC]	18/76 (23,7) 58/76 (76,3) NC [NC; NC]	21/76 (27,6) 55/76 (72,4) NC [18,92; NC]	26/76 (34,2) 50/76 (65,8) NC [13,17; NC]	29/76 (38,2) 47/76 (61,8) 15,97 [8,34; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
ECOG-PS						
0	8/67 (11,9) 59/67 (88,1) NC [NC; NC]	20/67 (29,9) 47/67 (70,1) NC [15,87; NC]	20/67 (29,9) 47/67 (70,1) NC [NC; NC]	21/67 (31,3) 46/67 (68,7) NC [18,92; NC]	22/67 (32,8) 45/67 (67,2) NC [10,38; NC]	22/67 (32,8) 45/67 (67,2) NC [10,48; NC]
1	17/45 (37,8) 28/45 (62,2) NC [4,24; NC]	15/45 (33,3) 30/45 (66,7) NC [4,24; NC]	13/45 (28,9) 32/45 (71,1) NC [10,32; NC]	9/45 (20,0) 36/45 (80,0) NC [NC; NC]	17/45 (37,8) 28/45 (62,2) NC [2,17; NC]	16/45 (35,6) 29/45 (64,4) 15,97 [5,52; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)** **n1/N (%)** **n2/N (%)** **Median (Monate)** **[95 %-KI]**					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesund-heitsstatus / QoL**
Geschlecht						
Männlich	39/79 (49,4) 40/79 (50,6) 13,14 [6,24; 15,87]	49/79 (62,0) 30/79 (38,0) 5,45 [4,17; 8,38]	33/79 (41,8) 46/79 (58,2) 13,17 [8,38; NC]	39/79 (49,4) 40/79 (50,6) 11,33 [6,87; 14,06]	32/79 (40,5) 47/79 (59,5) 18,66 [6,87; NC]	37/79 (46,8) 42/79 (53,2) 13,11 [6,24; NC]
Weiblich	16/33 (48,5) 17/33 (51,5) 11,07 [6,24; 21,95]	20/33 (60,6) 13/33 (39,4) 8,18 [3,25; 10,38]	17/33 (51,5) 16/33 (48,5) 12,91 [6,31; NC]	20/33 (60,6) 13/33 (39,4) 6,47 [4,21; 12,91]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 18,66 [8,18; 18,92]	16/33 (48,5) 17/33 (51,5) 13,14 [6,24; 18,92]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) NC [6,24; NC]	27/44 (61,4) 17/44 (38,6) 5,45 [3,25; 8,38]	17/44 (38,6) 27/44 (61,4) 18,66 [8,31; NC]	21/44 (47,7) 23/44 (52,3) 8,41 [6,28; NC]	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) 18,66 [10,35; NC]	21/44 (47,7) 23/44 (52,3) 9,46 [4,24; NC]
≥ 65	39/68 (57,4) 29/68 (42,6) 8,25 [6,24; 15,84]	42/68 (61,8) 26/68 (38,2) 6,24 [4,17; 10,38]	33/68 (48,5) 35/68 (51,5) 12,39 [8,31; 18,6]	38/68 (55,9) 30/68 (44,1) 8,34 [5,52; 12,91]	29/68 (42,6) 39/68 (57,4) 18,66 [6,31; NC]	32/68 (47,1) 36/68 (52,9) 13,21 [6,24; 18,92]
Abstammung[a]						
Weiß	33/79 (41,8) 46/79 (58,2) 15,84 [6,47; 21,95]	44/79 (55,7) 35/79 (44,3) 8,31 [4,17; 15,87]	35/79 (44,3) 44/79 (55,7) 13,08 [8,34; NC]	34/79 (43,0) 45/79 (57,0) 11,33 [8,21; NC]	27/79 (34,2) 52/79 (65,8) 18,66 [10,38; NC]	38/79 (48,1) 41/79 (51,9) 11,14 [6,24; 18,92]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
Nicht berichtet/ fehlend	22/33 (66,7) 11/33 (33,3) 5,72 [2,17; 14,06]	25/33 (75,8) 8/33 (24,2) 2,27 [2,10; 6,31]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 12,39 [6,87; NC]	25/33 (75,8) 8/33 (24,2) 6,24 [2,17; 8,38]	18/33 (54,5) 15/33 (45,5) 6,87 [2,14; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 14,06 [6,24; NC]
Geografische Region[b]						
Nordamerika	11/27 (40,7) 16/27 (59,3) 15,87 [6,14; NC]	18/27 (66,7) 9/27 (33,3) 8,31 [4,14; 8,38]	13/27 (48,1) 14/27 (51,9) 12,39 [4,24; NC]	10/27 (37,0) 17/27 (63,0) 12,39 [6,28; NC]	10/27 (37,0) 17/27 (63,0) 18,66 [8,31; NC]	13/27 (48,1) 14/27 (51,9) 13,14 [4,17; NC]
Europa	44/85 (51,8) 41/85 (48,2) 13,08 [6,24; 15,84]	51/85 (60,0) 34/85 (40,0) 4,70 [4,14; 10,38]	37/85 (43,5) 48/85 (56,5) 13,08 [8,34; NC]	49/85 (57,6) 36/85 (42,4) 8,31 [5,59; 12,91]	35/85 (41,2) 50/85 (58,8) 18,66 [7,36; NC]	40/85 (47,1) 45/85 (52,9) 13,11 [8,25; 18,66]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien						
1	27/66 (40,9) 39/66 (59,1) 15,84 [8,25; 21,95]	37/66 (56,1) 29/66 (43,9) 6,24 [4,17; 10,38]	28/66 (42,4) 38/66 (57,6) 13,08 [8,34; NC]	31/66 (47,0) 35/66 (53,0) 10,38 [8,21; 13,24]	26/66 (39,4) 40/66 (60,6) 18,66 [8,31; NC]	31/66 (47,0) 35/66 (53,0) 13,11 [6,31; 18,66]
> 1	28/46 (60,9) 18/46 (39,1) 6,31 [4,14; 14,06]	32/46 (69,6) 14/46 (30,4) 5,68 [2,20; 10,45]	22/46 (47,8) 24/46 (52,2) 10,38 [8,31; NC]	28/46 (60,9) 18/46 (39,1) 6,47 [3,09; 18,73]	19/46 (41,3) 27/46 (58,7) 18,60 [4,24; NC]	22/46 (47,8) 24/46 (52,2) 13,21 [6,24; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
Abbruchgrund der HHI-Therapie						
PD / mangelndes Ansprechen	41/89 (46,1) 48/89 (53,9) 14,06 [6,24; 21,95]	52/89 (58,4) 37/89 (41,6) 6,24 [4,17; 10,38]	38/89 (42,7) 51/89 (57,3) 13,08 [8,34; NC]	45/89 (50,6) 44/89 (49,4) 10,38 [6,47; 13,24]	32/89 (36,0) 57/89 (64,0) 18,92 [10,38; NC]	41/89 (46,1) 48/89 (53,9) 13,21 [8,25; 18,92]
Unverträglichkeit	14/23 (60,9) 9/23 (39,1) 11,07 [4,17; 15,90]	17/23 (73,9) 6/23 (26,1) 4,17 [2,14; 10,38]	12/23 (52,2) 11/23 (47,8) 18,60 [2,14; 18,66]	14/23 (60,9) 9/23 (39,1) 6,59 [2,17; NC]	13/23 (56,5) 10/23 (43,5) 10,35 [4,17; 18,66]	12/23 (52,2) 11/23 (47,8) 13,11 [4,17; NC]
Histologischer Subtyp[c]						
Infiltrativ	5/10 (50,0) 5/10 (50,0) 14,95 [4,17; NC]	7/10 (70,0) 3/10 (30,0) 8,18 [2,17; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) 12,91 [2,10; NC]	6/10 (60,0) 4/10 (40,0) 12,91 [2,17; NC]	5/10 (50,0) 5/10 (50,0) 8,18 [4,24; NC]	6/10 (60,0) 4/10 (40,0) 8,31 [2,17; NC]
Nodulär	13/25 (52,0) 12/25 (48,0) 11,07 [4,17; NC]	11/25 (44,0) 14/25 (56,0) 18,60 [3,55; NC]	9/25 (36,0) 16/25 (64,0) 18,60 [4,27; NC]	13/25 (52,0) 12/25 (48,0) 8,25 [2,33; NC]	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [10,35; NC]	8/25 (32,0) 17/25 (68,0) NC [6,24; NC]
Andere	37/76 (48,7) 39/76 (51,3) 13,08 [6,24; 15,87]	50/76 (65,8) 26/76 (34,2) 4,24 [3,45; 8,31]	37/76 (48,7) 39/76 (51,3) 10,38 [8,31; NC]	39/76 (51,3) 37/76 (48,7) 8,34 [6,28; 18,73]	32/76 (42,1) 44/76 (57,9) 18,66 [6,87; NC]	39/76 (51,3) 37/76 (48,7) 13,11 [6,24; 18,66]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
ECOG-PS						
0	36/67 (53,7) 31/67 (46,3) 13,14 [6,24; 15,87]	42/67 (62,7) 25/67 (37,3) 6,14 [4,17; 14,06]	31/67 (46,3) 36/67 (53,7) 13,37 [8,34; NC]	36/67 (53,7) 31/67 (46,3) 10,38 [6,31; 18,73]	28/67 (41,8) 39/67 (58,2) 18,66 [10,38; NC]	35/67 (52,2) 32/67 (47,8) 13,21 [6,31; 18,66]
1	19/45 (42,2) 26/45 (57,8) 15,84 [6,24; NC]	27/45 (60,0) 18/45 (40,0) 6,21 [3,45; 8,31]	19/45 (42,2) 26/45 (57,8) 12,39 [6,31; NC]	23/45 (51,1) 22/45 (48,9) 8,38 [4,17; 12,91]	17/45 (37,8) 28/45 (62,2) NC [6,31; NC]	18/45 (40,0) 27/45 (60,0) 13,11 [6,21; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)** **n1/N (%)** **n2/N (%)** **Median (Monate)** **[95 %-KI]**					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesund-heitsstatus / QoL**
Geschlecht						
Männlich	7/79 (8,9) 72/79 (91,1) NC [NC; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]	16/79 (20,3) 63/79 (79,7) NC [NC; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]
Weiblich	4/33 (12,1) 29/33 (87,9) NC [NC; NC]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) NC [15,87; NC]	5/33 (15,2) 28/33 (84,8) NC [NC; NC]	1/33 (3,0) 32/33 (97,0) NC [15,87; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [8,28; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [15,84; NC]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	3/44 (6,8) 41/44 (93,2) NC [NC; NC]	3/44 (6,8) 41/44 (93,2) NC [NC; NC]	6/44 (13,6) 38/44 (86,4) NC [NC; NC]	3/44 (6,8) 41/44 (93,2) NC [NC; NC]	5/44 (11,4) 39/44 (88,6) NC [NC; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [15,84; NC]
≥ 65	8/68 (11,8) 60/68 (88,2) NC [NC; NC]	13/68 (19,1) 55/68 (80,9) NC [18,60; NC]	9/68 (13,2) 59/68 (86,8) NC [NC; NC]	7/68 (10,3) 61/68 (89,7) NC [NC; NC]	21/68 (30,9) 47/68 (69,1) NC [10,45; NC]	10/68 (14,7) 58/68 (85,3) NC [18,76; NC]
Abstammung[a]						
Weiß	8/79 (10,1) 71/79 (89,9) NC [NC; NC]	13/79 (16,5) 66/79 (83,5) NC [NC; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]	8/79 (10,1) 71/79 (89,9) NC [NC; NC]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [NC; NC]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) NC [18,76; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
Nicht berichtet/ fehlend	3/33 (9,1) 30/33 (90,9) NC [NC; NC]	3/33 (9,1) 30/33 (90,9) NC [NC; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [NC; NC]	2/33 (6,1) 31/33 (93,9) NC [NC; NC]	8/33 (24,2) 25/33 (75,8) NC [10,45; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [NC; NC]
Geografische Region[b]						
Nordamerika	2/27 (7,4) 25/27 (92,6) NC [NC; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [NC; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [NC; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [13,17; NC]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [18,76; NC]
Europa	9/85 (10,6) 76/85 (89,4) NC [NC; NC]	12/85 (14,1) 73/85 (85,9) NC [NC; NC]	11/85 (12,9) 74/85 (87,1) NC [NC; NC]	7/85 (8,2) 78/85 (91,8) NC [NC; NC]	20/85 (23,5) 65/85 (76,5) NC [NC; NC]	14/85 (16,5) 71/85 (83,5) NC [NC; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien						
1	7/66 (10,6) 59/66 (89,4) NC [NC; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	9/66 (13,6) 57/66 (86,4) NC [NC; NC]	6/66 (9,1) 60/66 (90,9) NC [NC; NC]	7/66 (10,6) 59/66 (89,4) NC [NC; NC]	7/66 (10,6) 59/66 (89,4) NC [NC; NC]
> 1	4/46 (8,7) 42/46 (91,3) NC [17,51; NC]	7/46 (15,2) 39/46 (84,8) NC [15,87; NC]	6/46 (13,0) 40/46 (87,0) NC [NC; NC]	4/46 (8,7) 42/46 (91,3) NC [NC; NC]	19/46 (41,3) 27/46 (58,7) 13,17 [7,59; NC]	10/46 (21,7) 36/46 (78,3) 18,76 [18,76; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie						
PD / mangelndes Ansprechen	8/89 (9,0) 81/89 (91)	13/89 (14,6) 76/89 (85,4)	11/89 (12,4) 78/89 (87,6)	7/89 (7,9) 82/89 (92,1)	22/89 (24,7) 67/89 (75,3)	15/89 (16,9) 74/89 (83,1)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]	NC [18,76; NC]
Unverträglichkeit	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [15,84; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [NC; NC]	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [NC; NC]	2/23 (8,7) 21/23 (91,3) NC [NC; NC]
Histologischer Subtyp[c]						
Infiltrativ	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,17; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [18,60; NC]	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [2,27; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,10; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [2,14; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [4,86; NC]
Nodulär	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [17,51; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [10,35; NC]	4/25 (16,0) 21/25 (84,0) NC [14,75; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [15,87; NC]	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [8,28; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [NC; NC]
Andere	6/76 (7,9) 70/76 (92,1) NC [NC; NC]	9/76 (11,8) 67/76 (88,2) NC [NC; NC]	9/76 (11,8) 67/76 (88,2) NC [NC; NC]	6/76 (7,9) 70/76 (92,1) NC [NC; NC]	17/76 (22,4) 59/76 (77,6) NC [NC; NC]	12/76 (15,8) 64/76 (84,2) NC [18,76; NC]
ECOG-PS						
0	3/67 (4,5) 64/67 (95,5) NC [NC; NC]	8/67 (11,9) 59/67 (88,1) NC [NC; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [NC; NC]	6/67 (9,0) 61/67 (91,0) NC [NC; NC]	12/67 (17,9) 55/67 (82,1) NC [NC; NC]	9/67 (13,4) 58/67 (86,6) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
1	8/45 (17,8) 37/45 (82,2) NC [NC; NC]	8/45 (17,8) 37/45 (82,2) NC [18,60; NC]	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]	4/45 (8,9) 41/45 (91,1) NC [NC; NC]	14/45 (31,1) 31/45 (68,9) NC [10,32; NC]	8/45 (17,8) 37/45 (82,2) NC [18,46; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*);ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)** **n1/N (%)** **n2/N (%)** **Median (Monate)** **[95 %-KI]**					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesund-heitsstatus / QoL**
Geschlecht						
Männlich	23/79 (29,1) 56/79 (70,9) NC [15,97; NC]	31/79 (39,2) 48/79 (60,8) 18,66 [13,14; NC]	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) 19,75 [18,60; NC]	27/79 (34,2) 52/79 (65,8) 15,97 [13,21; NC]	21/79 (26,6) 58/79 (73,4) NC [18,6; NC]	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) NC [15,90; NC]
Weiblich	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) 21,95 [13,34; 21,95]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 16,56 [10,38; NC]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) NC [13,37; NC]	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) NC [7,16; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) 18,66 [14,75; NC]	7/33 (21,2) 26/33 (78,8) 18,92 [13,80; 18,92]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [18,66; NC]	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) 18,66 [10,45; NC]	11/44 (25,0) 33/44 (75,0) NC [18,66; NC]	14/44 (31,8) 30/44 (68,2) 18,73 [13,14; NC]	9/44 (20,5) 35/44 (79,5) NC [18,66; NC]	12/44 (27,3) 32/44 (72,7) NC [13,80; NC]
≥ 65	25/68 (36,8) 43/68 (63,2) 18,66 [14,06; NC]	28/68 (41,2) 40/68 (58,8) 18,60 [12,39; NC]	22/68 (32,4) 46/68 (67,6) 18,73 [13,14; NC]	25/68 (36,8) 43/68 (63,2) 15,97 [13,11; NC]	22/68 (32,4) 46/68 (67,6) 18,92 [15,74; NC]	19/68 (27,9) 49/68 (72,1) 18,92 [18,60; NC]
Abstammung[a]						
Weiß	20/79 (25,3) 59/79 (74,7) 21,95 [16,92; NC]	30/79 (38.0) 49/79 (62,0) 18,60 [13,21; NC]	22/79 (27,8) 57/79 (72,2) 19,75 [18,60; NC]	20/79 (25,3) 59/79 (74,7) NC [15,90; NC]	18/79 (22,8) 61/79 (77,2) NC [18,60; NC]	22/79 (27,8) 57/79 (72,2) 18,92 [18,60; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
Nicht berichtet/ fehlend	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) 18,66 [14,06; NC]	14/33 (42,4) 19/33 (57,6) 18,66 [12,39; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [10,38; NC]	19/33 (57,6) 14/33 (42,4) 13,11 [6,87; 18,66]	13/33 (39,4) 20/33 (60,6) 18,66 [8,38; NC]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) 18,66 [13,14; NC]
Geografische Region[b]						
Nordamerika	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [18,66; NC]	12/27 (44,4) 15/27 (55,6) 16,56 [8,31; NC]	10/27 (37,0) 17/27 (63,0) NC [8,34; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [12,39; NC]	6/27 (22,2) 21/27 (77,8) NC [18,66; NC]	9/27 (33,3) 18/27 (66,7) 18,66 [13,21; NC]
Europa	29/85 (34,1) 56/85 (65,9) 18,66 [15,84; 21,95]	32/85 (37,6) 53/85 (62,4) 18,66 [14,06; NC]	23/85 (27,1) 62/85 (72,9) 19,75 [18,60; NC]	33/85 (38,8) 52/85 (61,2) 15,97 [13,14; NC]	25/85 (29,4) 60/85 (70,6) 18,92 [18,60; NC]	22/85 (25,9) 63/85 (74,1) 18,92 [18,60; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien						
1	15/66 (22,7) 51/66 (77,3) 21,95 [18,66; NC]	24/66 (36,4) 42/66 (63,6) 18,66 [12,39; NC]	17/66 (25,8) 49/66 (74,2) NC [18,66; NC]	19/66 (28,8) 47/66 (71,2) 18,73 [15,90; NC]	18/66 (27,3) 48/66 (72,7) 18,92 [18,60; NC]	17/66 (25,8) 49/66 (74,2) 18,92 [18,60; NC]
> 1	17/46 (37,0) 29/46 (63,0) 16,92 [13,34; NC]	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) 16,56 [10,45; NC]	16/46 (34,8) 30/46 (65,2) 18,73 [10,38; NC]	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) 15,90 [10,45; NC]	13/46 (28,3) 33/46 (71,7) NC [18,60; NC]	14/46 (30,4) 32/46 (69,6) NC [14,06; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie						
PD / mangelndes Ansprechen	26/89 (29,2) 63/89 (70,8)	36/89 (40,4) 53/89 (59,6)	22/89 (24,7) 67/89 (75,3)	30/89 (33,7) 59/89 (66,3)	21/89 (23,6) 68/89 (76,4)	24/89 (27,0) 65/89 (73,0)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
	21,95 [15,97; NC]	18,66 [12,39; NC]	NC [18,73; NC]	18,73 [13,21; NC]	NC [18,92; NC]	18,92 [18,60; NC]
Unverträglichkeit	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [13,34; NC]	8/23 (34,8) 15/23 (65,2) 18,60 [16,16; NC]	11/23 (47,8) 12/23 (52,2) 18,60 [10,38; NC]	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) NC [6,87; NC]	10/23 (43,5) 13/23 (56,5) 18,60 [8,38; NC]	7/23 (30,4) 16/23 (69,6) 18,66 [13,11; NC]
Histologischer Subtyp[c]						
Infiltrativ	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) 15,84 [4,17; NC]	5/10 (50,0) 5/10 (50,0) 16,26 [4,11; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) 19,75 [7,36; 19,75]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [4,17; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) 15,74 [6,24; NC]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [6,24; NC]
Nodulär	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [6,28; NC]	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [18,60; NC]	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [10,38; NC]	8/25 (32,0) 17/25 (68,0) 15,90 [13,04; NC]	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) 18,60 [14,75; NC]	2/25 (8,0) 23/25 (92,0) NC [NC; NC]
Andere	22/76 (28,9) 54/76 (71,1) 21,95 [15,97; NC]	33/76 (43,4) 43/76 (56,6) 16,56 [10,45; NC]	25/76 (32,9) 51/76 (67,1) 18,73 [13,14; NC]	27/76 (35,5) 49/76 (64,5) 18,66 [13,11; NC]	21/76 (27,6) 55/76 (72,4) NC [18,66; NC]	27/76 (35,5) 49/76 (64,5) 18,66 [13,80; NC]
ECOG-PS						
0	20/67 (29,9) 47/67 (70,1) 21,95 [18,66; NC]	27/67 (40,3) 40/67 (59,7) 18,66 [14,06; NC]	22/67 (32,8) 45/67 (67,2) 19,75 [18,60; NC]	22/67 (32,8) 45/67 (67,2) NC [15,90; NC]	18/67 (26,9) 49/67 (73,1) NC [18,66; NC]	20/67 (29,9) 47/67 (70,1) 18,92 [18,60; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]					
	Physische Funktion	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**	**Globaler Gesundheitsstatus / QoL**
1	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) 16,92 [15,84; NC]	17/45 (37,8) 28/45 (62,2) 18,46 [8,31; NC]	11/45 (24,4) 34/45 (75,6) NC [10,38; NC]	17/45 (37,8) 28/45 (62,2) 13,21 [8,41; 18,66]	13/45 (28,9) 32/45 (71,1) NC [8,34; NC]	11/45 (24,4) 34/45 (75,6) NC [15,90; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 10 Punkte; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.3.10.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Skindex-16 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 % (NRI) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
Geschlecht			
Männlich	45/79 (57,0) 34/79 (43,0) 4,17 [2,20; 8,31]	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) NC [NC; NC]	40/79 (50,6) 39/79 (49,4) 6,24 [3,55; NC]
Weiblich	19/33 (57,6) 14/33 (42,4) 5,16 [2,17; NC]	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) NC [4,24; NC]	19/33 (57,6) 14/33 (42,4) 4,17 [2,14; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	22/44 (50,0) 22/44 (50,0) 6,31 [2,20; NC]	12/44 (27,3) 32/44 (72,7) NC [NC; NC]	23/44 (52,3) 21/44 (47,7) 6,24 [2,20; NC]
≥ 65	42/68 (61,8) 26/68 (38,2) 4,17 [2,14; 7,59]	14/68 (20,6) 54/68 (79,4) NC [NC; NC]	36/68 (52,9) 32/68 (47,1) 4,86 [2,27; NC]
Abstammung[a]			
Weiß	47/79 (59,5) 32/79 (40,5) 4,17 [2,20; 6,93]	11/79 (13,9) 68/79 (86,1) NC [NC; NC]	40/79 (50,6) 39/79 (49,4) 6,14 [3,55; NC]
Nicht berichtet / fehlend	17/33 (51,5) 16/33 (48,5) 8,31 [2,17; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 15,90 [6,24; NC]	19/33 (57,6) 14/33 (42,4) 6,21 [2,14; NC]
Geografische Region[b]			
Nordamerika	17/27 (63,0) 10/27 (37,0) 2,20 [2,10; 23,29]	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	16/27 (59,3) 11/27 (40,7) 4,17 [2,10; NC]
Europa	47/85 (55,3) 38/85 (44,7) 5,16 [2,30; 8,31]	23/85 (27,1) 62/85 (72,9) NC [NC; NC]	43/85 (50,6) 42/85 (49,4) 6,24 [3,55; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	35/66 (53,0) 31/66 (47,0) 6,14 [2,27; 23,29]	16/66 (24,2) 50/66 (75,8) NC [NC; NC]	29/66 (43,9) 37/66 (56,1) 8,34 [4,24; NC]
> 1	29/46 (63,0) 17/46 (37,0) 4,17 [2,14; 7,59]	10/46 (21,7) 36/46 (78,3) NC [NC; NC]	30/46 (65,2) 16/46 (34,8) 2,20 [2,14; 6,24]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	50/89 (56,2) 39/89 (43,8) 5,16 [2,20; 8,18]	20/89 (22,5) 69/89 (77,5) NC [NC; NC]	48/89 (53,9) 41/89 (46,1) 6,14 [2,23; 9,69]
Unverträglichkeit	14/23 (60,9) 9/23 (39,1) 4,17 [2,17; NC]	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [15,90; NC]	11/23 (47,8) 12/23 (52,2) 6,21 [2,27; NC]
Histologischer Subtyp[c]			
Infiltrativ	7/10 (70,0) 3/10 (30,0) 2,17 [2,10; 8,18]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [4,17; NC]	7/10 (70,0) 3/10 (30,0) 4,11 [2,10; NC]
Nodulär	13/25 (52,0) 12/25 (48,0) 6,14 [2,10; NC]	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [6,28; NC]	15/25 (60,0) 10/25 (40,0) 2,92 [2,10; NC]
Andere	43/76 (56,6) 33/76 (43,4) 4,60 [2,30; 15,84]	16/76 (21,1) 60/76 (78,9) NC [NC; NC]	37/76 (48,7) 39/76 (51,3) 8,31 [4,17; NC]
ECOG-PS			
0	38/67 (56,7) 29/67 (43,3) 6,14 [2,20; 23,29]	16/67 (23,9) 51/67 (76,1) NC [NC; NC]	35/67 (52,2) 32/67 (47,8) 6,24 [2,30; NC]
1	26/45 (57,8) 19/45 (42,2) 4,17 [2,17; 8,31]	10/45 (22,2) 35/45 (77,8) NC [8,38; NC]	24/45 (53,3) 21/45 (46,7) 4,24 [2,17; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*) Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)			

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 % (NRI) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
Geschlecht			
Männlich	28/79 (35,4) 51/79 (64,6) NC [10,38; NC]	42/79 (53,2) 37/79 (46,8) 4,53 [2,33; NC]	28/79 (35,4) 51/79 (64,6) NC [10,38; NC]
Weiblich	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [6,28; NC]	16/33 (48,5) 17/33 (51,5) 6,28 [2,17; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) NC [4,17; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	15/44 (34,1) 29/44 (65,9) NC [4,24; NC]	23/44 (52,3) 21/44 (47,7) 5,16 [2,33; NC]	16/44 (36,4) 28/44 (63,6) NC [4,17; NC]
≥ 65	24/68 (35,3) 44/68 (64,7) NC [8,34; NC]	35/68 (51,5) 33/68 (48,5) 6,28 [2,27; NC]	23/68 (33,8) 45/68 (66,2) NC [13,14; NC]
Abstammung[a]			
Weiß	24/79 (30,4) 55/79 (69,6) NC [13,21; NC]	41/79 (51,9) 38/79 (48,1) 4,60 [2,30; NC]	27/79 (34,2) 52/79 (65,8) NC [8,31; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
Nicht berichtet / fehlend	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 8,34 [4,17; NC]	17/33 (51,5) 16/33 (48,5) 8,28 [2,33; NC]	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) NC [4,14; NC]
Geografische Region[b]			
Nordamerika	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [6,18; NC]	15/27 (55,6) 12/27 (44,4) 2,17 [2,10; NC]	10/27 (37,0) 17/27 (63,0) NC [4,17; NC]
Europa	31/85 (36,5) 54/85 (63,5) NC [8,34; NC]	43/85 (50,6) 42/85 (49,4) 6,14 [4,17; NC]	29/85 (34,1) 56/85 (65,9) NC [13,14; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	22/66 (33,3) 44/66 (66,7) NC [8,34; NC]	30/66 (45,5) 36/66 (54,5) 8,28 [4,17; NC]	25/66 (37,9) 41/66 (62,1) NC [4,30; NC]
> 1	17/46 (37,0) 29/46 (63,0) NC [8,34; NC]	28/46 (60,9) 18/46 (39,1) 4,17 [2,14; NC]	14/46 (30,4) 32/46 (69,6) NC [14,06; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	30/89 (33,7) 59/89 (66,3) NC [8,34; NC]	45/89 (50,6) 44/89 (49,4) 5,16 [2,30; NC]	25/89 (28,1) 64/89 (71,9) NC [NC; NC]
Unverträglichkeit	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) 16,16 [2,14; NC]	13/23 (56,5) 10/23 (43,5) 8,25 [4,11; NC]	14/23 (60,9) 9/23 (39,1) 4,14 [2,10; NC]
Histologischer Subtyp[c]			
Infiltrativ	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [4,17; NC]	6/10 (60,0) 4/10 (40,0) 2,14 [2,10; NC]	4/10 (40) 6/10 (60) 14,06 [4,17; NC]
Nodulär	11/25 (44,0) 14/25 (56,0) 10,38 [2,33; NC]	13/25 (52,0) 12/25 (48,0) 6,14 [2,10; NC]	7/25 (28,0) 18/25 (72,0) NC [4,14; NC]
Andere	25/76 (32,9) 51/76 (67,1) NC [16,16; NC]	39/76 (51,3) 37/76 (48,7) 8,28 [4,17; NC]	28/76 (36,8) 48/76 (63,2) NC [8,31; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
ECOG-PS			
0	27/67 (40,3) 40/67 (59,7) NC [8,34; NC]	32/67 (47,8) 35/67 (52,2) 8,31 [4,17; NC]	25/67 (37,3) 42/67 (62,7) NC [8,31; NC]
1	12/45 (26,7) 33/45 (73,3) NC [8,31; NC]	26/45 (57,8) 19/45 (42,2) 4,17 [2,17; 10,38]	14/45 (31,1) 31/45 (68,9) NC [6,24; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 15 % (LOCF) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
Geschlecht			
Männlich	32/79 (40,5) 47/79 (59,5) 17,51 [8,31; NC]	9/79 (11,4) 70/79 (88,6) NC [NC; NC]	22/79 (27,8) 57/79 (72,2) NC [NC; NC]
Weiblich	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 21,95 [4,17; 21,95]	9/33 (27,3) 24/33 (72,7) NC [8,38; NC]	15/33 (45,5) 18/33 (54,5) 8,18 [4,86; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112) n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	17/44 (38,6) 27/44 (61,4) 18,73 [5,16; NC]	9/44 (20,5) 35/44 (79,5) NC [NC; NC]	13/44 (29,5) 31/44 (70,5) NC [10,38; NC]
≥ 65	30/68 (44,1) 38/68 (55,9) 17,51 [8,25; NC]	9/68 (13,2) 59/68 (86,8) NC [NC; NC]	24/68 (35,3) 44/68 (64,7) NC [8,18; NC]
Abstammung[a]			
Weiß	37/79 (46,8) 42/79 (53,2) 10,18 [6,31; 21,95]	8/79 (10,1) 71/79 (89,9) NC [NC; NC]	23/79 (29,1) 56/79 (70,9) NC [NC; NC]
Nicht berichtet / fehlend	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [8,31; NC]	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [15,90; NC]	14/33 (42,4) 19/33 (57,6) NC [6,28; NC]
Geografische Region[b]			
Nordamerika	13/27 (48,1) 14/27 (51,9) 8,31 [4,11; NC]	2/27 (7,4) 25/27 (92,6) NC [NC; NC]	8/27 (29,6) 19/27 (70,4) NC [4,86; NC]
Europa	34/85 (40,0) 51/85 (60,0) 17,51 [8,31; 21,95]	16/85 (18,8) 69/85 (81,2) NC [NC; NC]	29/85 (34,1) 46/85 (65,9) NC [10,38; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	24/66 (36,4) 42/66 (63,6) 21,95 [8,25; NC]	12/66 (18,2) 54/66 (81,8) NC [NC; NC]	17/66 (25,8) 49/66 (74,2) NC [NC; NC]
> 1	23/46 (50,0) 23/46 (50,0) 15,84 [4,60; NC]	6/46 (13,0) 40/46 (87,0) NC [NC; NC]	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) NC [5,68; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	36/89 (40,4) 53/89 (59,6) 17,51 [8,31; NC]	15/89 (16,9) 74/89 (83,1) NC [NC; NC]	33/89 (37,1) 56/89 (62,9) NC [7,26; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
Unverträglichkeit	11/23 (47,8) 12/23 (52,2) 15,84 [4,14; NC]	3/23 (13,0) 20/23 (87,0) NC [NC; NC]	4/23 (17,4) 19/23 (82,6) NC [13,11; NC]
Histologischer Subtyp[c]			
Infiltrativ	7/10 (70,0) 3/10 (30,0) 8,18 [2,10; 8,31]	2/10 (20,0) 8/10 (80,0) NC [4,17; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [2,10; NC]
Nodulär	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [17,51; NC]	5/25 (20,0) 20/25 (80,0) NC [10,32; NC]	12/25 (48,0) 13/25 (52,0) 6,26 [2,17; NC]
Andere	33/76 (43,4) 43/76 (56,6) 15,84 [6,93; NC]	11/76 (14,5) 65/76 (85,5) NC [NC; NC]	22/76 (28,9) 54/76 (71,1) NC [NC; NC]
ECOG-PS			
0	28/67 (41,8) 39/67 (58,2) 18,73 [6,93; NC]	12/67 (17,9) 55/67 (82,1) NC [NC; NC]	18/67 (26,9) 49/67 (73,1) NC [NC; NC]
1	19/45 (42,2) 26/45 (57,8) 9,69 [6,31; NC]	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]	19/45 (42,2) 26/45 (57,8) 10,38 [2,20; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor;
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 15 % (LOCF) des Skindex-16 aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Patienten mit BCC (N=112)**		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
Geschlecht			
Männlich	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) NC [NC; NC]	28/79 (35,4) 51/79 (64,6) NC [13,14; NC]	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) NC [NC; NC]
Weiblich	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [16,16; NC]	12/33 (36,4) 21/33 (63,6) NC [5,16; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [16,56; NC]
Altersgruppe (Jahre)			
< 65	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [NC; NC]	15/44 (34,1) 29/44 (65,9) NC [10,38; NC]	7/44 (15,9) 37/44 (84,1) NC [16,56; NC]
≥ 65	13/68 (19,1) 55/68 (80,9) NC [NC; NC]	25/68 (36,8) 43/68 (63,2) 18,66 [8,34; NC]	13/68 (19,1) 55/68 (80,9) NC [NC; NC]
Abstammung[a]			
Weiß	10/79 (12,7) 69/79 (87,3) NC [NC; NC]	29/79 (36,7) 50/79 (63,3) NC [6,24; NC]	14/79 (17,7) 65/79 (82,3) NC [NC; NC]
Nicht berichtet / fehlend	10/33 (30,3) 23/33 (69,7) NC [8,38; NC]	11/33 (33,3) 22/33 (66,7) 18,66 [13,11; NC]	6/33 (18,2) 27/33 (81,8) NC [14,06; NC]
Geografische Region[b]			
Nordamerika	3/27 (11,1) 24/27 (88,9) NC [NC; NC]	11/27 (40,7) 16/27 (59,3) NC [2,10; NC]	4/27 (14,8) 23/27 (85,2) NC [16,56; NC]
Europa	17/85 (20,0) 68/85 (80,0) NC [NC; NC]	29/85 (34,1) 56/85 (65,9) 18,66 [13,11; NC]	16/85 (18,8) 69/85 (81,2) NC [NC; NC]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien			
1	12/66 (18,2) 54/66 (81,8) NC [NC; NC]	20/66 (30,3) 46/66 (69,7) NC [13,11; NC]	10/66 (15,2) 56/66 (84,8) NC [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	**Funktionen**	**Symptome**
> 1	8/46 (17,4) 38/46 (82,6) NC [16,16; NC]	20/46 (43,5) 26/46 (56,5) 18,66 [4,60; NC]	10/46 (21,7) 36/46 (78,3) NC [14,06; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie			
PD / mangelndes Ansprechen	14/89 (15,7) 75/89 (84,3) NC [NC; NC]	29/89 (32,6) 60/89 (67,4) NC [13,14; NC]	11/89 (12,4) 78/89 (87,6) NC [NC; NC]
Unverträglichkeit	6/23 (26,1) 17/23 (73,9) NC [15,90; NC]	11/23 (47,8) 12/23 (52,2) 18,66 [4,24; NC]	9/23 (39,1) 14/23 (60,9) 16,56 [6,47; NC]
Histologischer Subtyp[c]			
Infiltrativ	1/10 (10,0) 9/10 (90,0) NC [6,24; NC]	4/10 (40,0) 6/10 (60,0) NC [2,10; NC]	3/10 (30,0) 7/10 (70,0) NC [6,24; NC]
Nodulär	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [10,32; NC]	6/25 (24,0) 19/25 (76,0) NC [13,11; NC]	3/25 (12,0) 22/25 (88,0) NC [13,08; NC]
Andere	13/76 (17,1) 63/76 (82,9) NC [NC; NC]	30/76 (39,5) 46/76 (60,5) 18,66 [10,38; NC]	14/76 (18,4) 62/76 (81,6) NC [NC; NC]
ECOG-PS			
0	14/67 (20,9) 53/67 (79,1) NC [NC; NC]	21/67 (31,3) 46/67 (68,7) NC [13,14; NC]	14/67 (20,9) 53/67 (79,1) NC [NC; NC]
1	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]	19/45 (42,2) 26/45 (57,8) 18,66 [4,17; NC]	6/45 (13,3) 39/45 (86,7) NC [NC; NC]

a: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
b: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
c: Zentrale pathologische Bewertung. Für einen Patienten im FAS unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor;
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Veränderung des Skalenwerts um ≥ 15 %; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=112)		
	n1/N (%) n2/N (%) Median (Monate) [95 %-KI]		
	Emotionen	Funktionen	Symptome
berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*) Datenschnitt 17.02.2020 Quelle: (Regeneron 2021b)			

4.3.2.3.3.10.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=132)				
	n/N (%) [95 %-KI][a]				
	UE gesamt	Schwere UE[b]	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	Immunreaktionen ≥ Grad 3[c]
Geschlecht					
Männlich	83/89 (93,3) [0,69; 0,76]	38/89 (42,7) [6,28; NC]	29/89 (32,6) [14,82; NC]	11/89 (12,4) [NC; NC]	8/89 (9,0) [NC; NC]
Weiblich	42/43 (97,7) [0,30; 0,76]	21/43 (48,8) [5,19; NC]	13/43 (30,2) [12,35; NC]	6/43 (14,0) [NC; NC]	7/43 (16,3) [NC; NC]
Altersgruppe (Jahre)					
< 65	50/55 (90,9) [0,66; 1,38]	17/55 (30,9) [11,30; NC]	13/55 (23,6) [NC; NC]	4/55 (7,3) [NC; NC]	2/55 (3,6) [NC; NC]
≥ 65	75/77 (97,4) [0,66; 0,72]	42/77 (54,5) [4,93; 16,26]	29/77 (37,7) [11,93; NC]	13/77 (16,9) [NC; NC]	13/77 (16,9) [NC; NC]
Abstammung[d]					
Weiß	91/98 (92,9) [0,66; 0,76]	40/98 (40,8) [9,76; NC]	31/98 (31,6) [14,82; NC]	10/98 (10,2) [NC; NC]	9/98 (9,2) [NC; NC]
Nicht berichtet / fehlend	34/34 (100,0) [0,36; 0,79]	19/34 (55,9) [4,63; NC]	11/34 (32,4) [13,83; NC]	7/34 (20,6) [16,03; NC]	6/34 (17,6) [18,30; NC]
Geografische Region[e]					
Nordamerika	38/41 (92,7) [0,23; 0,72]	13/41 (31,7) [10,58; NC]	8/41 (19,5) [NC; NC]	3/41 (7,3) [NC; NC]	4/41 (9,8) [16,99; NC]
Europa	87/91 (95,6) [0,69; 1,28]	46/91 (50,5) [5,55; NC]	34/91 (37,4) [13,14; NC]	14/91 (15,4) [NC; NC]	11/91 (12,1) [NC; NC]

Subgruppe	Patienten mit BCC (N=132)				
	n/N (%) [95 %-KI][a]				
	UE gesamt	Schwere UE[b]	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	Immunreaktionen ≥ Grad 3[c]
Anzahl vorheriger systemischer Therapien					
1	75/79 (94,9) [0,66; 0,72]	30/79 (38,0) [9,76; NC]	23/79 (29,1) [15,93; NC]	7/79 (8,9) [NC; NC]	7/79 (8,9) [NC; NC]
> 1	50/53 (94,3) [0,66; 1,28]	29/53 (54,7) [4,63; NC]	19/53 (35,8) [13,14; NC]	10/53 (18,9) [NC; NC]	8/53 (15,1) [NC; NC]
Abbruchgrund der HHI-Therapie					
PD / mangelndes Ansprechen	100/107 (93,5) [0,66; 0,76]	45/107 (42,1) [10,58; NC]	33/107 (30,8) [14,82; NC]	12/107 (11,2) [NC; NC]	12/107 (11,2) [NC; NC]
Unverträglichkeit	25/25 (100,0) [0,36; 1,18]	14/25 (56,0) [4,17; NC]	9/25 (36,0) [5,19; NC]	5/25 (20,0) [NC; NC]	3/25 (12,0) [NC; NC]
Histologischer Subtyp[f]					
Infiltrativ	10/11 (90,9) [0,07; 1,15]	7/11 (63,6) [2,07; NC]	3/11 (27,3) [3,78; NC]	3/11 (27,3) [3,78; NC]	2/11 (18,2) [3,78; NC]
Nodulär	25/26 (96,2) [0,53; 1,41]	9/26 (34,6) [5,09; NC]	8/26 (30,8) [5,09; NC]	1/26 (3,8) [NC; NC]	1/26 (3,8) [NC; NC]
Andere	79/82 (96,3) [0,66; 0,76]	40/82 (48,8) [6,24; NC]	28/82 (34,1) [13,83; NC]	12/82 (14,6) [NC; NC]	11/82 (13,4) [NC; NC]
ECOG-PS					
0	77/82 (93,9) [0,69; 1,41]	31/82 (37,8) [10,58; NC]	23/82 (28,0) [22,18; NC]	6/82 (7,3) [NC; NC]	6/82 (7,3) [NC; NC]
1	48/50 (96,0) [0,30; 0,72]	28/50 (56,0) [4,34; 16,26]	19/50 (38,0) [9,89; NC]	11/50 (22,0) [NC; NC]	9/50 (18,0) [NC; NC]

a: Exaktes Clopper-Pearson-KI
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3
c: Die übrigen UE von besonderem Interesse, „Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2“, „Allergische Reaktionen ≥ Grad 2“ und „Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3K-Inhibitor“ wurden bei vier, einem bzw. keinem Patienten beobachtet. Subgruppenanalysen entfallen somit für diese UE von besonderem Interesse.
d: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal „Nicht-weiß“ wurde in „Nicht berichtet / fehlend“ geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren.
e: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal „Rest der Welt“ wurden keine Patienten berichtet.
f: Zentrale pathologische Bewertung. Für 13 Patienten im SAF unbekannt/fehlend.

BCC: Basalzellkarzinom (*basal cell carcinoma*); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PI 3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1620

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Regeneron 2020b)	ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020) EU Clinical Trials Register (EU-CTR 0000) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2020)	ja (Stratigos 2021)	ja (Regeneron 2021a, 2021b, 2021c, 2021d)

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.

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben (Sanofi 2021). Als ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab bestimmte der G-BA BSC (G-BA 2020a). Unter BSC wird gemäß Niederschrift des G-BA zur Beratung „[…] die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (G-BA 2020a). Der G-BA begründete seine Entscheidung für die Wahl von BSC damit, dass für Patienten mit laBCC und mBCC nach einer Behandlung mit einem HHI gemäß der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse Therapie ausgesprochen werden könne (G-BA 2020a).

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im AWG liegt eine klinische Studie vor. Bei der Phase II-Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie (Regeneron 2020b). Zum aktuellen Zeitpunkt wurde die endgültige Anzahl von 138 Patienten in die Studie aufgenommen, 54 (39,1 %) mit mBCC (Gruppe 1) und 84 (60,9 %) mit laBCC (Gruppe 2).

Tabelle 4-115: Übersicht der vorliegenden Datenschnitte und Patientenzahlen der Studie R2810-ONC-1620

	Datenschnitt 17.02.2020		Datenschnitt 30.06.2020	
	FAS	SAF	FAS	SAF
Patienten, insgesamt, n	112	132	138	138
Patienten Gruppe 1 mBCC, n (%)	28 (25,0)	48 (36,4)	54 (39,1)	54 (39,1)
Patienten Gruppe 2 laBCC, n (%)	84 (75,0)	84 (63,6)	84 (60,9)	84 (60,9)
Grund des Datenschnitts	Konfirmatorischer Datenschnitt, 57 Wochen nach Behandlungsbeginn		Zusätzlich bei der EMA eingereichter Datenschnitt	

Ein Datenschnitt für die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten mit laBCC war 57 Wochen nach Behandlungsbeginn des zuletzt aufgenommenen laBCC-Patienten geplant. Dieser Datenschnitt erfolgte am 17. Februar 2020. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 132 Patienten in der Studie, 48 in Gruppe 1 und 84 in Gruppe 2. Für diejenigen Patienten mit mBCC, die zum Zeitpunkt des Rekrutierungsendes der Patienten mit laBCC (07. Januar 2019) bereits in der Studie waren und somit zum Datenschnitt 17. Februar 2020 eine wenigstens 57-wöchige Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase absolviert hatten (N=28), fand eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit statt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich insgesamt noch 32 Patienten in der Behandlungsphase, davon 19 (22,6 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (27,1 %) von 48 Patienten in Gruppe 1 mit mBCC.

Zum 30. Juni 2020 erfolgte ein weiterer Datenschnitt für eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse der Patienten mit laBCC, basierend auf dem unabhängigen zentralen Review, und mBCC, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Des Weiteren wurde eine Sicherheitsanalyse sowohl für die Patienten mit laBCC als auch mit mBCC durchgeführt. Diese Sicherheitsanalyse fand für alle aufgenommenen Patienten mit mBCC (N=54) und laBCC (N=84) statt. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt noch 21 Patienten in der Behandlungsphase, davon acht (9,5 %) von 84 Patienten in Gruppe 2 mit laBCC und 13 (24,1 %) von 54 Patienten in Gruppe 1 mit mBCC. Weitere 32 Patienten (28 mit laBCC und vier mit mBCC) befanden sich in der Nachbeobachtungsphase (EMA 2021).

Zur Herleitung des Zusatznutzens werden im Rahmen dieses Nutzendossiers die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulation (Patienten mit mBCC und laBCC) zum Datenschnitt 17. Februar 2020 dargestellt. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Juni 2020 werden nicht zur Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Sie befinden sich in Anhang 4-G. Zusätzlich werden in Modul 4.3 die Ergebnisse des Tumoransprechens für alle Patienten zum Datenschnitt 30. Juni 2020 dargestellt, die auch in der Fachinformation aufgeführt werden. Das Tumoransprechen der Patienten mit laBCC wurde vom unabhängigen zentralen Review

beurteilt, während die Auswertung bei den Patienten mit mBCC prüferbasiert erfolgte (Tabelle 4-60).

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten im FAS 68 Jahre, 60,7 % waren 65 Jahre oder älter. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren männlich (70,5 %). Die Hautfarbe aller Patienten, für die dieses Merkmal berichtet wurde (70,5 %), war weiß. Über die Hälfte der Patienten (59,8 %) zeigte keine Einschränkungen des ECOG-PS, bei den übrigen 40,2 % lag der ECOG-PS bei 1 (Tabelle 4-50). Der Primärtumor war bei der Mehrheit der Patienten (76,8 %) im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Gemäß Einschlusskriterien hatten alle Patienten mindestens eine HHI-Therapie abgeschlossen. Über die Hälfte der Patienten (62,5 %) erhielten eine, knapp ein Drittel (27,7 %) zwei und einige (9,8 %) sogar drei oder mehr HHI-Therapielinien. Die meisten Patienten (95,5 %) bekamen Vismodegib. Als Abbruchgründe der HHI-Therapie, bei denen Mehrfachnennungen möglich waren, wurden Krankheitsprogression bei 72,3 %, Unverträglichkeit bei 37,5 % und kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung nach neun Monaten Therapie bei 10,7 % der Patienten angegeben. Die meisten Patienten (87,5 %) hatten außer den HHI keine weitere systemische antineoplastische Vortherapie erhalten. Lediglich 12 Patienten (10,7 %) waren mit einer und jeweils ein Patient (0,9 %) mit drei bzw. vier zusätzlichen systemischen antineoplastischen Therapien vorbehandelt. Tumorbedingte Operationen vor Studienbeginn wurden für 93 Patienten (83,0 %) berichtet. Die mediane Anzahl der Operationen lag bei 3,0. Darüber hinaus war etwa die Hälfte der Patienten mit einer Strahlentherapie vorbehandelt (Tabelle 4-51).

Da die Zulassungsstudie von Cemiplimab ohne Vergleichsarm konzipiert wurde, entspricht die Studie gemäß der AM-NutzenV der Evidenzstufe IV (BMJV 2019). Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene entfällt daher. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen waren prospektiv im SAP der Studie R2810-ONC-1620 bzw. im post-hoc-SAP zur Datenauswertung definiert. Alle Kriterien, die zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien erfüllt sein müssen, ein konsekutiver Patienteneinschluss, a priori definierte Studienziele, a priori definierte adäquate statistische Analysen zur Beurteilung der Endpunkte, eine Bewertung der Endpunkte von einem ICRC und ein durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten, treffen auf die Studie R2810-ONC-1620 zu. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor. Somit liegt eine Studie der Evidenzstufe IV ohne Kontrollarm von hoher Qualität und hoher Ergebnissicherheit vor.

Ergebnisse zur Wirkung der ZVT BSC bei Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, liegen nicht vor. Dies liegt im Wesentlichen in drei Umständen begründet: zum einen liegt noch keine hinreichend lange Zeit seit Einführung der HHI Therapien vor, als dass bereits umfangreiche Daten aus Registern und Untersuchungen der Versorgungssituation anhand von Real World Daten verfügbar sein können, des Weiteren werden Patienten mit laBCC und mBCC in Krebsregistern nur unzureichend erfasst und zum anderen werden, im klinischen Versorgungsalltag andere, therapeutische Optionen eingesetzt, die nicht den Kriterien des BSC entsprechen. Dies reduziert die Anzahl der Patienten deutlich, die potenziell

für eine Untersuchung von BSC im AWG zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl laBCC als auch mBCC seltene Erkrankungen sind, da die Heilungschancen des BCC durch eine kurative Operation im Allgemeinen gut sind und lokal fortgeschrittene Ausprägungen und Metastasierungen nur selten auftreten. Der erste HHI, Vismodegib, wurde 2013 zur Behandlung von Patienten mit symptomatischem mBCC oder laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, zugelassen. Die Nutzenbewertungsverfahren für Vismodegib mit den Vorgangsnummern 2013-08-15-D-069 und 2016-02-15-D-213 erfolgten 2013 und 2016. Somit können frühestens seit 2013 Informationen zur therapeutischen Situation von Patienten mit mBCC und laBCC nach einer vorherigen Behandlung mit einem HHI vorliegen. Eine entsprechende orientierende Literaturrecherche konnte keine geeigneten Studien identifizieren, anhand derer die Situation von Patienten nach einer HHI-Therapie unter BSC eingeschätzt werden kann. Insbesondere konnten keine Hinweise auf das Auftreten von Spontanremissionen eines laBCC oder mBCC unter BSC identifiziert werden. Diese Einschätzung wird auch von führenden Experten in der Behandlung des fortgeschrittenen BCC geteilt. Die Seltenheit des laBCC und mBCC und das Fehlen von Hinweisen auf Spontanremissionen bei laBCC und mBCC wurden ausführlich in den beiden mündlichen Anhörungen zu Vismodegib dargelegt und diskutiert (G-BA 2014a, 2016a). Herr Professor Hausschild hat diesbezüglich im zweiten Verfahren 2016 darauf verwiesen, dass es in der publizierten Literatur keinen einzigen histologisch belegten Fall einer Spontanremission eines großen, nicht operablen BCC unter BSC gibt (G-BA 2016a). Das vorstehend aufgeführte Verfahren bei Vismodegib bezieht sich zwar nicht auf laBCC und mBCC nach einer HHI Vorbehandlung, allerdings muss die Übertragbarkeit der Aussage auf die vorliegende und im Krankheitsverlauf weiter fortgeschrittene Patientenpopulation, die sich hinsichtlich der therapeutischen Optionen, im Wesentlichen durch die Vortherapie mit einem oder mehreren HHI unterscheidet, als gegeben angesehen werden (G-BA 2016a).

Im klinischen Versorgungsalltag haben dieser hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die fehlende Aussicht auf eine Remission unter BSC dazu geführt, dass der Einsatz von HHI auch unter nicht optimalen Bedingungen zuweilen aufrechterhalten wird. Grundsätzlich für eine wiederholte Therapie zugelassen, wurden die Wirkstoffe Sonidegib und Vismodegib in der klinischen Praxis als kausale Alternative zu BSC als Zweitlinientherapie eingesetzt (G-BA 2018; Herms 2019).

Des Weiteren haben im klinischen Versorgungsalltag Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen BCC bereits vor Zulassung von Cemiplimab an Bedeutung gewonnen. Die sehr hohe Mutationslast des Tumors macht das BCC zu einem guten Kandidaten für eine Immuntherapie. Laut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden sie bei Patienten, die mit HHI austherapiert sind, im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland bereits off-label eingesetzt und die Erstattung bei den Krankenkassen angefragt (G-BA 2020b). Auch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigen, dass diese Option innerhalb der letzten Jahre zunehmend bei Krankheitsprogression trotz der Therapie mit HHI in Erwägung gezogen wird. Der verstärkte Einsatz dieser off-label

Therapie im klinischen Alltag unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im AWG und die Nützlichkeit der Immuntherapie in dieser Situation.

Beide im klinischen Versorgungsalltag eingesetzten Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*laBCC* oder *mBCC*), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, entsprechen nicht den Kriterien für BSC als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, wie sie vom G-BA festgelegt wurden. Denn sowohl der erneute Einsatz von HHI unter suboptimalen Bedingungen als auch der off-label Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren entsprechen einer zielgerichteten, systemischen Behandlung mit dem Ziel, ein Therapieansprechen und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erreichen.

Unter den oben beschriebenen Umständen ist es nicht möglich, einen nicht adjustierten indirekten oder historischen Vergleich zwischen Cemiplimab auf Grundlage der Studie R2810-ONC-1620 und der ZVT BSC durchzuführen.

Zusammenfassung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine methodisch hochwertige Zulassungsstudie, für die keine verzerrenden Aspekte vorliegen. Trotz der mit dem Design verbundenen Limitation ist die Ergebnissicherheit als hoch zu bewerten. Ergebnisse zur Wirkung der ZVT BSC liegen im zu bewertenden AWG nicht vor, daher ist es nicht möglich, einen nicht adjustierten indirekten oder historischen Vergleich zwischen Cemiplimab mit der Studie R2810-ONC-1620 und der ZVT BSC durchzuführen. Unter den gegebenen Umständen, der Seltenheit der Erkrankungen mBCC und laBCC, der geringen Zeitspanne seit der Einführung der HHI Therapien und der grundsätzlichen Verfügbarkeit von therapeutischen Optionen, die nicht dem BSC zuzurechnen sind, ist der Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cemiplimab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, wie er sich aus den Ergebnissen der R2810-ONC-1620 Studie ergibt, die beste verfügbare Evidenz.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*laBCC* oder *mBCC*), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, wird basierend auf der im Dossier vorgelegten Zulassungsstudie für Cemiplimab und unter Berücksichtigung der Herausforderungen, die mit der Evidenzlage bei der ZVT BSC verbunden sind, hinsichtlich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

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 Nebenwirkungen (BMJV 2019).

Der Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab in dieser offenen nicht kontrollierten Studie eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1 Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf. Die folgenden Endpunkte werden bei der Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

- ORR
- DCR
- PFS

- OS
- Nebenwirkungen

Dabei erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens in drei Schritten:

4) Zunächst werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt.
5) Nachfolgend werden diese Daten im Kontext der ZVT BSC, für die keine geeignete Evidenzbasis im AWG identifiziert werden konnte, diskutiert.
6) Abschließend werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 im Kontext der Ergebnisse der Studie ERIVANCE für Vismodegib aus dem Verfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 diskutiert.

Der letzte Schritt ist dabei kein historischer oder nicht adjustierter indirekter Vergleich, da Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG darstellt, noch sind die Daten zu Vismodegib im selben AWG erhoben worden. In die ERIVANCE Studie zu Vismodegib wurden ausschließlich Patienten, die noch nicht mit einem HHI behandelt worden sind, eingeschlossen. Dennoch kann der Vergleich mit den Ergebnissen von Vismodegib dabei helfen, die Ergebnisse für Cemiplimab besser einzuordnen. Dabei muss außerdem beachtet werden, dass die Patienten, die für Cemiplimab in Frage kommen, anders als Patienten, die in die ERIVANCE Studie eingeschlossen wurden, bereits eine wirksame systemische Therapie mit einem HHI erhalten haben und somit ein in der Krankheit weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv darstellen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab werden in Tabelle 4-116 genauer beschrieben.

Tabelle 4-116: Ergebnisse zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	**Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)**
ORR (CR+PR)[a]	
n (%) [95 %-KI][b]	30 (26,8) [18,9; 36,0]
Mittlere DOR (CR+PR) in Monaten (StD)	12,3 (6,05)
CR	
n (%) [95 %-KI][b]	5 (4,5) [1,47; 10,11]
Mittlere Dauer des CR-Ansprechens in Monaten (StD)	14,5 (4,30)
PR	

Endpunkt	Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)
n (%) [95 %-KI][b]	25 (22,3) [15,00; 31,16]
Mittlere Dauer des PR-Ansprechens in Monaten (StD)	11,9 (6,32)
Geschätzter Anteil Patienten mit CR oder PR, deren Ansprechen nach 12 Monaten noch andauert, % [95%-KI][c]	80,2 [58,6; 91,3]
DCR (CR+PR+SD[d]+Non-CR/Non-PD[e])	
n (%) [95 %-KI][b]	86 (76,8) [67,86; 84,24]
Mittlere Dauer des Ansprechens in Monaten (StD)	11,2 (6,95)
PFS	
n (%)	55 (49,1)
Medianes PFS in Monaten [95%-KI][c]	13,1 [8,3; 21,3]
Geschätzter Anteil ohne Ereignis nach 12 Monaten, % [95%-KI][c]	54,7 [44,4; 64,0]
OS	
n (%)	17 (15,2)
Medianes OS in Monaten [95%-KI][c]	25,7 [25,7; NC]
Geschätzter Anteil Überlebender nach 12 Monaten, % [95%-KI][c]	92,3 [85,3; 96,1]

a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
b: Exaktes Clopper-Pearson-KI.
c: Kaplan-Meier-Schätzer.
d: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.
e: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung.

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom (*metastatic basal cell carcinoma*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); SD: Stabile Erkrankung (*stable disease*); StD: Standardabweichung (standard deviation)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021b)

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten im FAS bei 45,8 Wochen. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden abschließend von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die ORR (CR oder PR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten DOR, PFS, DCR und OS. Dreißig Patienten (26,8%) von insgesamt 112 Patienten mit mBCC und laBCC verzeichneten ein objektives Ansprechen in Form einer CR oder PR. Von diesen 30 Patienten erreichten 5 Patienten ein vollständiges Ansprechen, so dass die CR-Rate bei 4,5 % liegt. Die mediane DOR wurde von den 30 Patienten mit CR oder PR nicht erreicht. Aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patienten (22/30) konnte die mediane DOR noch nicht mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden. Der Anteil an Patienten mit einer DOR von mindestens 20 Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 56,1 % geschätzt. Der mittels Kaplan-Meier-

Methode geschätzte Median des PFS betrug 13,1 Monate mit einem Anteil an zensierten Patienten von 50,9 %. Die DCR lag bei 76,8 %. Für das OS wurde der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median bei 25,7 Monaten erreicht. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 84,8 % (Regeneron 2021b).

Für die ZVT BSC liegen keine gesicherten Daten für die Wirksamkeitsendpunkte vor. Da es unter BSC jedoch in der Regel zu keiner Spontanremission kommt, muss jedes Ansprechen als patientenrelevante Verbesserung betrachtet werden, insbesondere, da die sichtbare Lokalisation der Tumore jedes Ansprechen für den Patienten direkt erfahrbar machen. Dies wurde mehrfach von führenden Experten in der Behandlung des laBCC und mBCC in den Verfahren zu Vismodegib bestätigt, unter anderem durch die bereits zitierte Aussage von Herrn Professor Dr. Hausschild aus der zweiten mündlichen Anhörung zu Vismodegib 2016 (G-BA 2016a). Über eine Literaturrecherche das Nichtvorhandensein einer Spontanremission nachzuweisen ist zwar nicht möglich, allerdings konnte auch kein Hinweis auf Spontanremissionen in der Literaturrecherche identifiziert werden. Herr Professor Wörmann hat bereits in der ersten mündlichen Anhörung zu Vismodegib veranschaulicht, dass Einzelfälle von Spontanremissionen, sollten diese doch existieren, aus HTA-Sicht nicht relevant sind und der Versuch, diese in irgendeiner Form zu quantifizieren, von der bewertungsrelevanten Tatsache ablenkt, dass eine nachgewiesene Wirksamkeit der Substanz einem patientenrelevanten Vorteil entspricht, wenn als ZVT BSC festgelegt wurde (G-BA 2014a). Diese Einschätzung ist auch auf das weiter fortgeschrittene Krankheitsbild des laBCC und mBCC nach einer vorangegangenen Behandlung mit einem HHI übertragbar. Die Besonderheit in der Beurteilung der ORR bei Patienten mit laBCC und mBCC, die letztendlich auch zur Akzeptanz der Patientenrelevanz dieses Endpunkts bei diesen Patienten durch den G-BA geführt hat, liegt auch im Fall von Cemiplimab vor und beruht auf der äußerlichen Sichtbarkeit der tumorbedingten Läsionen.

Das Ausmaß der patientenindividuellen Verbesserung wird durch die Fotodokumentation belegt, die in Modul 5 beigefügt wurde. Beispielhaft sei am Therapieverlauf von 2 Patienten in Abbildung 4-102 das mögliche Ausmaß und der patientenindividuelle Nutzen der Therapie im Falle eines Ansprechens noch einmal hervorgehoben.

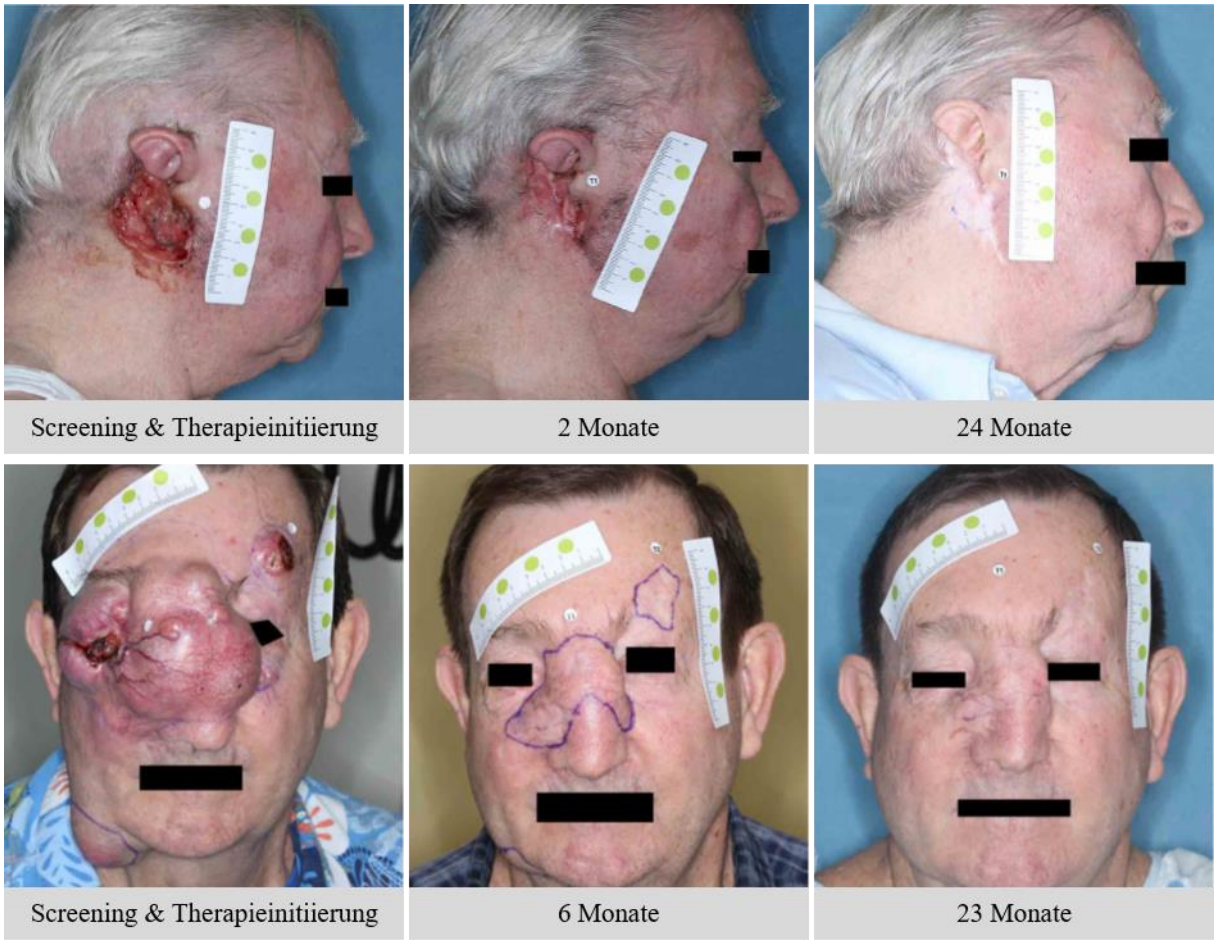


Abbildung 4-102: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab

Zu Screening und Initiierung der Cemiplimab-Therapie (links), nach zwei bzw. sechs Monaten (Mitte) und nach 23 bzw. 24 Monaten (rechts) Therapie mit Cemiplimab.

HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

Die Fotodokumentation vermittelt dabei einen Eindruck des Zustandes vor und nach Behandlung mit Cemiplimab und damit die für den Patienten direkt erfahrbare, patientenindividuelle Verbesserung im Falle eines Ansprechens. Dies wird weiterhin durch die Auswertung der Fragebögen zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gestützt. So gaben 39 Patienten (34,8 %) zumindest eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den EORTC-QLQ-C30, an. Bei 26 Patienten (23,2 %) lag eine bis zum Beobachtungsende andauernde Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den EORTC-QLQ-C30, vor. Ebenso positiv fielen die Veränderungen für das Morbiditätssymptom Schmerz aus. Dreiundvierzig Patienten (38,4 %) berichteten eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte, die bei 35 Patienten (31,3 %) bis zum Beobachtungsende andauerte.

Eine Betrachtung der Endpunkte PFS und OS ist ohne Vergleichsdaten zum medianen Gesamtüberleben und zum medianen progressionsfreien Überleben nach einer HHI Therapie unter BSC nicht aussagekräftig, so dass eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für diese beiden Endpunkte entfallen muss.

Für den direkt patientenrelevanten Endpunkt ORR sind die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 mit den Ergebnissen der Studie ERIVANCE vergleichbar. In der finalen konfirmatorischen Analyse durch ein IRF (Independent Review Facility) der ERIVANCE Studie erreichten 38,5 % der Patienten entweder ein teilweises oder ein vollständiges Ansprechen [95 %-KI: 28,8; 48,8]. Die Ergebnisse für Cemiplimab liegen mit 26,8 % [95 %-KI: 18,9; 36,0] zwar unter den Ansprechraten bei Vismodegib, allerdings befinden sich die Patienten unter Cemiplimab in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Das mediane PFS in der ERIVANCE Studie betrug zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse 9,5 Monate [95 %-KI: 7,49; 11,53], das mediane OS wurde im Verlauf der Studie nicht erreicht. Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 liegt das mediane PFS in der R2810-ONC-1620 Studie bei 13,1 Monaten [95 %-KI: 8,3; 21,3], während das mediane OS bei 25,7 Monaten [95 %-KI: 25,7; NC] liegt. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zur Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA geführt haben.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab hinsichtlich der Hauptkategorien für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen werden in Tabelle 4-117 genauer beschrieben.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie R2810-ONC-1620	**Patienten mit laBCC und mBCC (N=132)**
UE gesamt, n (%), [95 %-KI][a]	125 (94,7) [89,4; 97,8]
Schwere UE[b], n (%), [95 %-KI][a]	59 (44,7) [36,0; 53,6]
SUE, n (%), [95 %-KI][a]	42 (31,8) [24,0; 40,5]
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%), [95 %-KI][a]	17 (12,9) [7,7; 19,8]

a: Exaktes Clopper-Pearson-KI
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*); mBCC: Metastasiertes Basaltellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021b)

Bei fast allen Patienten (N=125, 94,7 %) trat mindestens ein UE auf. SUE berichteten mit 31,8 % fast ein Drittel der Patienten (N=42). Die Anzahl der Patienten mit schweren UE betrug 59 (44,7 %). Bei 17 Patienten (12,9%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Die Auswertung zu SOC und PT zeigt in dem hier vorliegenden, bewertungsrelevanten AWG für Cemiplimab ein vergleichbares Bild zu den anderen, bereits zugelassenen AWG. Es sind keine neuen Sicherheits- oder Verträglichkeitssignale hinzugekommen.

Ohne belastbare Studien zu BSC im AWG kann keine Aussage zur Sicherheit und Verträglichkeit von BSC getroffen werden. Somit muss eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für die Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen entfallen.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Vismodegib, die anhand der Studie ERIVANCE dargestellt wurden, sind grundsätzlich mit den Ergebnissen für Cemiplimab aus der Studie R2810-ONC-1620 vergleichbar. Dabei muss beachtet werden, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden. Bei der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE Studie traten bei 26 Patienten (25 %) SUE auf, schwere UE traten bei 44 Patienten (42,3 %) auf, und bei 13 Patienten (12,5 %) führten UE zum Therapieabbruch. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zu Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA führten.

Zusammenfassung:

Es wurden keine Studien gegenüber der ZVT BSC identifiziert. Die beste verfügbare Evidenz für Cemiplimab im AWG zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, stellt somit die offene Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 dar. Bewertungsrelevante Evidenz für die ZVT BSC ist nicht verfügbar. Da es keine Hinweise in der Literatur auf Spontanremissionen unter BSC im AWG gibt, muss für die Beurteilung der Wirksamkeit von Cemiplimab anhand des primären Endpunkts ORR davon ausgegangen werden, dass jedes Ansprechen in diesem besonderen Fall als patientenrelevanter Vorteil angesehen werden kann. ORR wurde vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevant im AWG angesehen. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzen werden gestützt durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Studie ERIVANCE für Vismodegib. Dabei ist zu beachten, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation befinden. Ferner stellt Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG dar noch wurde Vismodegib im gleichen AWG untersucht.

Zusammengefasst ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI gezeigt haben, ein patientenrelevanter Vorteil für Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der ZVT BSC.

Auf Basis des anhand des primären Endpunkts ORR dargelegten Ansprechens auf die Behandlung mit Cemiplimab, welches in früheren Verfahren als grundsätzlich patientenrelevant im AWG betrachtet wurde, sowie unter Berücksichtigung des Mangels an therapeutischen Alternativen und der unzureichenden Evidenzlage für die ZVT BSC, wird ein Anhaltpunkt für einen geringen Zusatznutzen beansprucht. Die patientenindividuellen Auswirkungen im Fall eines Therapieansprechens werden auch durch die vorliegende Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht.

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 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*laBCC* oder *mBCC*), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Es existieren weder direkt vergleichende Studien zwischen Cemiplimab und der ZVT BSC noch liegen Studien zur Vergleichstherapie BSC vor, auf deren Basis ein nicht adjustierter indirekter Vergleich oder historischer Vergleich durchgeführt werden könnte. Dies liegt im Wesentlichen in drei Umständen begründet: zum einen liegt noch keine hinreichend lange Zeit seit Einführung der HHI Therapien vor, als dass bereits umfangreiche Daten aus Registern und Untersuchungen der Versorgungssituation anhand von Real World Daten verfügbar sein können, des Weiteren werden Patienten mit laBCC und mBCC in Krebsregistern nur unzureichend erfasst und zum anderen werden, im klinischen Versorgungsalltag andere, therapeutische Optionen eingesetzt, die nicht den Kriterien des BSC entsprechen. Dies reduziert die Anzahl der Patienten deutlich, die potenziell für eine Untersuchung von BSC im AWG zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl laBCC als auch mBCC seltene Erkrankungen sind, da die Heilungschancen des BCC durch eine kurative Operation gut sind und Metastasierungen nur selten auftreten. Der erste HHI, Vismodegib, wurde 2013 zur Behandlung von Patienten mit symptomatischem mBCC oder laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, zugelassen. Die Nutzenbewertungsverfahren für

Vismodegib mit den Vorgangsnummern 2013-08-15-D-069 und 2016-02-15-D-213 erfolgten 2013 und 2016. Somit können frühestens seit 2013 Informationen zur therapeutischen Situation von Patienten mit mBCC und laBCC nach einer vorherigen Behandlung mit einem HHI vorliegen. Eine entsprechende orientierende Literaturrecherche konnte keine geeigneten Studien identifizieren, anhand derer die Situation von Patienten nach einer HHI Therapie unter BSC eingeschätzt werden kann.

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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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.

4.6 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. Berking C., Hauschild A., Kölbl O. et al. 2014. *Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer.* Deutsches Arzteblatt international 111 (22), S. 389–395.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-*

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

Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/, abgerufen am: 28.10.2020.

4. Cella D., Herbst R. S., Lynch T. J. et al. 2005. *Clinically Meaningful Improvement in Symptoms and Quality of Life for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Gefitinib in a Randomized Controlled Trial.* Journal of Clinical Oncology 23 (13), S. 2946–2954.
5. Chren M.-M. 2012. *The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life.* Dermatologic clinics 30 (2), S. 231-236.
6. Chren M.-M., Lasek R. J., Quinn L. M. et al. 1996. *Skindex, a Quality-of-Life Measure for Patients with Skin Disease: Reliability, Validity, and Responsiveness.* Journal of Investigative Dermatology 107 (5), S. 707–713.
7. Chren M.-M., Lasek R. J., Sahay A. P. et al. 2001. *Measurement properties of skindex-16: A brief quality-of-life measure for patients with skin diseases.* Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 5 (2), S. 105–110.
8. Chren M.-M., Sahay A. P., Bertenthal D. S. et al. 2007. *Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma.* The Journal of investigative dermatology 127 (6), S. 1351–1357.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *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, abgerufen am: 03.06.2021.
10. Clopper C. J. und Pearson E. S. 1934. *The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial.* Biometrika 26 (4), S. 404–413.
11. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany.* Health economics review 4 (1), S. 2.
12. 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 45 (2), S. 228–247.
13. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.* Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 107 (2), S. 120–128.
14. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 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, abgerufen am: 03.06.2021.

15. Europäische Kommission (EK) 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 21.06.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2019) 5026(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „LIBTAYO - Cemiplimab“*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210621152149/dec_152149_de.pdf, abgerufen am: 14.07.2021.
16. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision on the anticancer guideline*: *EMA/768937/2012*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.
17. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *EMA/CHMP/292464/2014*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.
18. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *EMA/CHMP/205/95 Rev.5*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.
19. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Assessment Report for Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 21.06.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Vismodegib*: *am 13. Januar 2014*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-75/2014-01-13_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 25.06.2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Vismodegib*: *am 20. Juni 2016.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-219/2016-06-20_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 25.06.2021.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *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:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf, abgerufen am: 14.05.2020.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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 - Sonidegib: Vom 2. August 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3432/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.04.2020.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-146.* Data on file.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-146 Cemiplimab*. Data on file.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *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 - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020d. *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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie): Vom 14. Mai 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_TrG.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*: *Stand: 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.

30. Herms F., Lambert J., Grob J.-J. et al. 2019. *Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients.* Journal of Clinical Oncology 37 (34), S. 3275–3282.

31. Huang B., Tian L., Talukder E. et al. 2018. *Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study.* JAMA Oncology 4 (6), S. 874–876.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekranft von Surrogatendpunkten in der Onkologie*: *Rapid Report, Version 1.1, IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden*: *Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 11.12.2020.

34. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 2019. *MedDRA: What's New - MedDRA Version 22.1*. Verfügbar unter: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000353_whatsnew_22_1.pdf, abgerufen am: 27.10.2020.

35. Kaufman H. L., Andtbacka R. H. I., Collichio F. A. et al. 2017. *Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials.* Journal for ImmunoTherapy of Cancer 5 (1), S. 72.

36. McCoach C. E., Blumenthal G. M., Zhang L. et al. 2017. *Exploratory analysis of the association of depth of response and survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with a targeted therapy or immunotherapy.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (11), S. 2707–2714.

37. Morgensztern D., Ko A., O'Brien M. et al. 2019. *Association between depth of response and survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy.* Cancer 125 (14), S. 2394–2399.

38. Müller V., Fuxius S., Steffens C.-C. et al. 2014. *Quality of Life under Capecitabine (Xeloda®) in Patients with Metastatic Breast Cancer: Data from a German Non-Interventional Surveillance Study.* Oncology Research and Treatment 37 (12), S. 748–755.

39. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*: *Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010)*. Verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, abgerufen am: 27.10.2020.

40. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2019a. *Clinical Study Protocol: 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 Inhibitor Therapy, or were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy - R2810-ONC-1620 / Amendment 4*. Data on File.

41. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2019b. *Independent Data Monitoring Committee Charter (Appendix 11 to CSR) zur Studie R2810-ONC-1620*. Data on File.

42. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020a. *Fotodokumentation zur Studie R2810-ONC-1620*. Data on file.

43. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020b. *Interim Clinical Study Report: 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 Inhibitor Therapy, or were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy - R2810-ONC-1620*. Data on File.

44. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020c. *Post-Text-Tables zur Studie R2810-ONC-1620*. Data on file.

45. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020d. *Statistical Analysis Plan - Version 2.0: A Phase 2 Study of REGN2810, A Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (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 - R2810-ONC-1620*. Data on File.

46. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021a. *Zusatzanalysen (Abbildungen) zur Studie R2810-ONC-1620 - Gesamtpopulation (Datenschnitt 17. Februar 2020)*. Data on file.

47. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021b. *Zusatzanalysen (Tabellen) zur Studie R2810-ONC-1620 - Gesamtpopulation (Datenschnitt 17. Februar 2020)*. Data on file.

48. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021c. *Zusatzanalysen (Tabellen) zur Studie R2810-ONC-1620 - Gesamtpopulation (Datenschnitt 30. Juni 2020)*. Data on file.

49. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021d. *Zusatzanalysen (Tabellen) zur Studie R2810-ONC-1620 - Objective Response Rate*. Data on file.

50. Roche Pharma AG (Roche) 2020. *Fachinformation Erivedge®*: *Stand September 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.06.2021.

51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg*: *Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

52. Stratigos A. J., Sekulic A., Peris K. et al. 2021. *Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial.* The Lancet Oncology 22 (6), S. 848–857.

53. Sun Pharmaceuticals Germany GmbH (Sun Pharmaceuticals) 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*: *Stand Januar 2018*. Verfügbar unter: https://media.gelbe-liste.de/documents/fachinformation-odomzo.pdf, abgerufen am: 11.06.2021.

54. Taieb J., Geissler M., Rivera F. et al. 2019. *Relationship Between Tumor Response and Tumor-Related Symptoms in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses From 3 Panitumumab Trials.* Clinical Colorectal Cancer 18 (4), S. 245-256.e5.

55. Velikova G., Booth L., Smith A. B. et al. 2004. *Measuring Quality of Life in Routine Oncology Practice Improves Communication and Patient Well-Being: A Randomized Controlled Trial.* Journal of Clinical Oncology 22 (4), S. 714–724.

56. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) 2017. *vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien - Zusammenfassung -*. Verfügbar unter: https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen?t=20369, abgerufen am: 11.12.2020.

57. Vivaldi C., Cappelli C., Donati F. et al. 2018. *Analysis of early tumor shrinkage and depth of response in metastatic pancreatic cancer patients treated with first-line modified FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel*: *Abstract P - 159*. Verfügbar unter: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)33895-5/pdf, abgerufen am: 09.12.2020.

58. Wagner G. 2002. *II Lebensqualität: EORTC-QLQ C30*. Verfügbar unter: https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/B2.pdf, abgerufen am: 28.10.2020.

59. WHO ICTRP 2020. *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: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132636, abgerufen am: 03.06.2021.

60. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.

61. World Health Organization (WHO) 1979. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1, abgerufen am: 28.10.2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] 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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1946 to May 27, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	19956
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	26621
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	703
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	602
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1075
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	20
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	1947
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	1875
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	28904
Intervention		
10	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	140
Studientyp		
11	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	965387
Zusammenführung		
12	9 and 10 and 11	0
13	remove duplicates from 12	0

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.05.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 May 27
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp basal cell carcinoma/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	30184
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	38442
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	956
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	935
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	2183
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	28
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	3036
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	2560
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	40293
Intervention		
10	exp Cemiplimab/	532
11	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	593
12	10 or 11	593
Studientyp		
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1928376
Zusammenführung		
14	9 and 12 and 13	4
15	remove duplicates from 14	4

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	353
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1255
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	15
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	63
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	131
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	64
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	60
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1270
Intervention		
10	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	58
Zusammenführung		
11	9 and 10	2
12	remove duplicates from 11	2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	68
2	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	23
3	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	6
4	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	33
5	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
6	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	10
7	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	28
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	70
Intervention		
9	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	1
Zusammenführung		
10	8 and 9	0
11	remove duplicates from 10	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Cemiplimab

Datenbankname	Ovid MEDLINE ® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1946 to May 27, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	19956
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	26621
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	703
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	602
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1075
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	20
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	1947
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	1875
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	28904
Intervention		
10	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	140
Zusammenführung		
11	9 and 10	9
12	Remove duplicates from 11	9

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 May 27	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp basal cell carcinoma/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	30184
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	38442
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	956
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	935
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	2183
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	28
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	3036
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	2560
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	40293
Intervention		
10	exp Cemiplimab/	532
11	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	593
12	10 or 11	593
Zusammenführung		
13	9 and 12	39
14	remove duplicates from 13	38

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	353
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1255
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	15
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	63
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	131
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	64
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	60
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1270
Intervention		
10	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	58
Zusammenführung		
11	9 and 10	2
12	remove duplicates from 11	2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	68
2	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	23
3	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	6
4	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	33
5	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
6	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	10
7	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	28
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	70
Intervention		
9	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	1
Zusammenführung		
10	8 and 9	0
11	remove duplicates from 10	0

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1946 to May 27, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	19956
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	26621
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	703
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	602
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1075
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	20
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	1947
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	1875
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	28904
Intervention		
10	exp Palliative Care/ or exp Palliative Medicine/ or exp Terminal Care/ or exp Hospice Care/	98768
11	(BSC or best-supportive-care).af.	6812
12	((palliative or supportive or best supportive or best or symptomati* or rescu* or optim*) adj1 (treatment* or therap* or care)).af.	193135
13	10 or 11 or 12	234663
Zusammenführung		
14	9 and 13	312
15	remove duplicates from 14	312

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 May 27	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp basal cell carcinoma/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	30184
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	38442
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	956
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	935
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	2183
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	28
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	3036
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	2560
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	40293
Intervention		
10	exp Palliative Care/ or exp Palliative Medicine/ or exp Terminal Care/ or exp Hospice Care/	171520
11	(BSC or best-supportive-care).af.	13336
12	((palliative or supportive or best supportive or best or symptomati* or rescu* or optim*) adj1 (treatment* or therap* or care)).af.	308360
13	10 or 11 or 12	365103
Zusammenführung		
14	9 and 13	630
15	remove duplicates from 14	621

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp carcinoma, basal cell/ or carcinoma, basosquamous/ or exp neoplasms, basal cell/ or exp Basal Cell Nevus Syndrome/	353
2	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	1255
3	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	15
4	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	63
5	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	131
6	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
7	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	64
8	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	60
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1270
Intervention		
10	exp Palliative Care/ or exp Palliative Medicine/ or exp Terminal Care/ or exp Hospice Care/	1950
11	(BSC or best-supportive-care).af.	1621
12	((palliative or supportive or best supportive or best or symptomati* or rescu* or optim*) adj1 (treatment* or therap* or care)).af.	26622
13	10 or 11 or 12	27106
Zusammenführung		
14	9 and 13	23
15	remove duplicates from 14	23

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	68
2	(basaliom* or rodent ul?er*).af.	23
3	(laBCC or locally advanced BCC or aBCC or advanced BCC).af.	6
4	((local* advanced or advanced) and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)).af.	33
5	((ulcus or epithelioma basocellulare or basaliom*) adj1 terebran*).af.	0
6	(((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 tumo?r*)) or bcc) and syndrome) or NBCCS).af.	10
7	(((multiple and (basal cell or basal-cell or basalcell) and (carcinoma* or neoplas* or epithelioma* or cancer* or tumo?r*)) or (Gorlin or Gorlin-Goltz or Gorlin Goltz)) and syndrome).af.	28
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	70
Intervention		
9	(BSC or best-supportive-care).af.	158
10	((palliative or supportive or best supportive or best or symptomati* or rescu* or optim*) adj1 (treatment* or therap* or care)).af.	2485
11	9 or 10	2523
Zusammenführung		
12	8 and 11	18
13	remove duplicates from 12	18

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(BCC OR basalioma OR (basal cell AND (carcinoma OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR epithelioma))) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8)
Treffer	2

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	(BCC OR basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer OR basal cell tumor OR basal cell tumour OR basal cell neoplasm OR basal cell epithelioma) AND (Cemiplimab OR REGN2810 OR SAR-439684 OR Libtayo)
Treffer	3

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	BCC AND Cemiplimab OR basalioma AND Cemiplimab OR basal cell carcinoma AND Cemiplimab OR basal cell cancer AND Cemiplimab OR basal cell tumor AND Cemiplimab OR basal cell neoplasm AND Cemiplimab OR BCC AND REGN2810 OR basalioma AND REGN2810 OR basal cell carcinoma AND REGN2810 OR basal cell cancer AND REGN2810 OR basal cell tumor AND REGN2810 OR basal cell neoplasm AND REGN2810 OR BCC AND SAR-439684 OR basalioma AND SAR-439684 OR basal cell carcinoma AND SAR-439684 OR basal cell cancer AND SAR-439684 OR basal cell tumor AND SAR-439684 OR basal cell neoplasm AND SAR-439684 OR BCC AND Libtayo OR basalioma AND Libtayo OR basal cell carcinoma AND Libtayo OR basal cell cancer AND Libtayo OR basal cell tumor AND Libtayo OR basal cell neoplasm AND Libtayo
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Cemiplimab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(BCC OR basalioma OR (basal cell AND (carcinoma OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR epithelioma))) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8)
Treffer	2

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	(BCC OR basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer OR basal cell tumor OR basal cell tumour OR basal cell neoplasm OR basal cell epithelioma) AND (Cemiplimab OR REGN2810 OR SAR-439684 OR Libtayo)
Treffer	3

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	BCC AND Cemiplimab OR basalioma AND Cemiplimab OR basal cell carcinoma AND Cemiplimab OR basal cell cancer AND Cemiplimab OR basal cell tumor AND Cemiplimab OR basal cell neoplasm AND Cemiplimab OR BCC AND REGN2810 OR basalioma AND REGN2810 OR basal cell carcinoma AND REGN2810 OR basal cell cancer AND REGN2810 OR basal cell tumor AND REGN2810 OR basal cell neoplasm AND REGN2810 OR BCC AND SAR-439684 OR basalioma AND SAR-439684 OR basal cell carcinoma AND SAR-439684 OR basal cell cancer AND SAR-439684 OR basal cell tumor AND SAR-439684 OR basal cell neoplasm AND SAR-439684 OR BCC AND Libtayo OR basalioma AND Libtayo OR basal cell carcinoma AND Libtayo OR basal cell cancer AND Libtayo OR basal cell tumor AND Libtayo OR basal cell neoplasm AND Libtayo
Treffer	1

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – Condition or disease
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR ("basal cell" AND (carcinoma OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR epithelioma))
Treffer	346

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer OR basal cell tumor OR basal cell tumour OR basal cell neoplasm OR basal cell epithelioma
Treffer	59

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	BCC OR basalioma OR basal cell carcinoma OR basal cell cancer OR basal cell tumor OR basal cell tumour OR basal cell neoplasm OR basal cell epithelioma
Treffer	409

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

Es wurden keine Dokumente identifiziert, die im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden.

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 Cemiplimab

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-8)
1	Falchook G. S., Leidner R., Stankevich E. et al. 2016. *Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810.* Journal for immunotherapy of cancer 4, S. 70.	A4
2	Lewis K., Peris K., Sekulic A. et al. 2020. *428 Interim analysis of Phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) who progressed on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs).* Journal for ImmunoTherapy of Cancer 8 (Suppl 3), S. A453-A453.	A8
3	Stratigos A. J., Sekulic A., Peris K. et al. 2020. *LBA47 Primary analysis of phase II results for cemiplimab in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) who progress on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs).* Annals of Oncology 31, S. S1175-S1176.	A8

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-9)
1	Ally M. S., Ransohoff K., Sarin K. et al. 2016. *Effects of Combined Treatment With Arsenic Trioxide and Itraconazole in Patients With Refractory Metastatic Basal Cell Carcinoma.* JAMA dermatology 152 (4), S. 452–456.	A2
2	Bánvölgyi A., Lőrincz K., Kiss N. et al. 2020. *Efficiency of long-term high-dose intravenous ascorbic acid therapy in locally advanced basal cell carcinoma - a pilot study.* Postepy dermatologii i alergologii 37 (4), S. 548–558.	A1
3	Barnes E. A., Breen D., Culleton S. et al. 2010. *Palliative radiotherapy for non-melanoma skin cancer.* Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 22 (10), S. 844–849.	A1
4	Campana L. G., Marconato R., Valpione S. et al. 2017. *Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy.* Journal of translational medicine 15 (1), S. 122.	A1
5	Huang Z. 2005. *A review of progress in clinical photodynamic therapy.* Technology in cancer research & treatment 4 (3), S. 283–293.	A1
6	Kuflik E. G. 1985. *Cryosurgery for palliation.* The Journal of dermatologic surgery and oncology 11 (9), S. 867–869.	A1
7	Morley J., Grocott P., Purssell E. et al. 2019. *Electrochemotherapy for the palliative management of cutaneous metastases: A systematic review and meta-analysis.* European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 45 (12), S. 2257–2267.	A1
8	Ugurel S. und Enk A. 2008. *Skin cancer: follow-up, rehabilitation, palliative and supportive care.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 6 (6), S. 492-8; quiz 499.	A2

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2020. 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. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132636, abgerufen am: 03.06.2021.
   Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

2. ClinicalTrialsGOV 2021. Anti-PD1-antibody and Pulsed HHI for Advanced BCC: NCT04679480 / SGZ-2018-12355. Reinhard Dummer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679480, abgerufen am: 03.06.2021.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

3. EU-Clinical Trials Register 0000. A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2016-000105-36 / R2810-ONC-1540. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36, abgerufen am: 03.06.2021.
   Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

4. 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. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16, abgerufen am: 03.06.2021.
   Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

5. EU-Clinical Trials Register 0000. A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ADJUVANT CEMIPLIMAB VERSUS PLACEBO AFTER SURGERY AND RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK

CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2019-000566-38 / R2810-ONC-1788. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000566-38, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

6. WHO ICTRP 2020. 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. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132636, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Cemiplimab

1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Anti-PD1-antibody and Pulsed HHI for Advanced BCC*: *NCT04679480 / SGZ-2018-12355*. Reinhard Dummer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679480, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

2. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA*: *2016-000105-36 / R2810-ONC-1540*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

3. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ADJUVANT CEMIPLIMAB VERSUS PLACEBO AFTER*

SURGERY AND RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: *2019-000566-38 / R2810-ONC-1788*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000566-38, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

1. ClinicalTrialsGOV 2005. *Ultrasound Biomicroscopy - Apoptosis*: *NCT00188370 / UHN REB 01-0508-C*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188370, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2006. *Clinical Trial Comparing Tissue Adhesive Vs. Absorbable Suture Vs. Non-Absorbable Suture*: *NCT00292513 / Dermabond Study*. Rady Children's Hospital, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292513, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

3. 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*. University of Glasgow (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463359, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

4. ClinicalTrialsGOV 2007. *A Randomised Study Comparing Tissue Conservation in Conventional Versus Mohs' Surgery of Basal Cell Carcinoma*: *NCT00571363 / 2003DS10 R&D Project ID: 2003DS10*. NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571363, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

5. ClinicalTrialsGOV 2008. *Aldara for the Treatment of Large and/or Multiple sBCC*: *NCT00189280 / 1475-IMIQ*. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189280, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

6. ClinicalTrialsGOV 2008. *Behavioral Change Communication (BCC) to Promote Physical Activity Among Females With Type 2 Diabetes Mellitus Attending Diabetic Clinic*: *NCT00690326 / Physical activity RCT*. Thiruvananthapuram Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690326, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

7. ClinicalTrialsGOV 2008. *Recurrence Rate and Esthetic Outcome After Excision of Basal Cell Carcinomas Excluded From Trial NCT00515970*: *NCT00639652 / 16/2008BO2*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639652, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2008. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108134 / PEP005-003 2005/154*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108134, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

9. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005660, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

10. ClinicalTrialsGOV 2009. *Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00007631 / 402*. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007631, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

11. ClinicalTrialsGOV 2009. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma With 6 Months Follow-up*: *NCT00988455 / pdt bcc 2 zthr*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988455, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

12. ClinicalTrialsGOV 2009. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT00985829 / pdt bcc1*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985829, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

13. ClinicalTrialsGOV 2009. *Low Fat Diet to Prevent Disease Progression in Patients With Skin Cancer*: *NCT00003097 / CDR0000065820 BCM-H-109 NCI-P97-0105*. Baylor College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003097, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

14. ClinicalTrialsGOV 2009. *Mohs Versus Traditional Surgery - Basal-Cell Carcinomas (BCC)*: *NCT00699829 / P070158*. Hospital Ambroise Paré Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699829, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

15. ClinicalTrialsGOV 2009. *Photochemical Tissue Bonding*: *NCT00586040 / 2006p001528*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586040, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

16. ClinicalTrialsGOV 2009. *Short Term Effects of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01015898 / pdt1*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015898, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

17. ClinicalTrialsGOV 2009. *Use of an SPF30 Sunscreen and an After-sun-lotion in Skin Cancer Risk Patients*: *NCT00555633 / 16-015 ex 04/05*. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555633, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

18. ClinicalTrialsGOV 2009. *Use of Otoscope as a Non-Invasive Tool for Diagnosis of Pilomatricoma*: *NCT00715819 / SU-07092008-1245 eProtocol #:13219*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

19. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study to Evaluate the Effectiveness of Imiquimod 5% Cream for Basal Cell Carcinoma Recurrence*: *NCT00129519 / 1491-IMIQ*. Graceway Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129519, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

20. ClinicalTrialsGOV 2010. *A Study to Evaluate Effectiveness of Imiquimod 5% Cream in Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00189241 / 1412-IMIQ*. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189241, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

21. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy*: *NCT01265472 / RMB455-CTIL*. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265472, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

22. ClinicalTrialsGOV 2010. *Confocal Microscopy of Benign and Malignant Skin Tumors*: *NCT01010321 / SHEBA-09-7295-AB-CTIL*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010321, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

23. ClinicalTrialsGOV 2010. *Curettage Versus Excision in Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT00515970 / E.03.26007.1*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515970, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

24. 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*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002901, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

25. ClinicalTrialsGOV 2010. *Metvix PDT Versus Cryotherapy in Patients With Primary Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00469417 / PC T304/99*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469417, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

26. ClinicalTrialsGOV 2010. *Open-label Study to Evaluate Clearance of Superficial Basal Cell Carcinoma After Use of Imiquimod 5% Cream*: *NCT00189306 / 1413-IMIQ*. Graceway Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189306, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

27. 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*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472043, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

28. 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*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472108, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

29. ClinicalTrialsGOV 2010. *Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer*: *NCT00049296 / CWRU4Y01 P30CA043703 CWRU-4Y01 NCI-G02-2123*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

30. ClinicalTrialsGOV 2010. *The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection*: *NCT00765193 / 19-175 ex 07/08*. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

31. ClinicalTrialsGOV 2011. *A Clinical Trial of Dermacorder for Detecting Malignant Skin Lesions*: *NCT01014819 / 2009-36*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

32. ClinicalTrialsGOV 2011. *Acitretin in Preventing Skin Cancer in Patients at High Risk for Skin Cancer*: *NCT00644384 / CDR0000582327 P30CA015083 MC02C8 1153-98*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644384, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

33. ClinicalTrialsGOV 2011. *Analysis of Melanocytes (Pigment Cells) in Sun-Exposed Skin*: *NCT00875381 / 07-002038*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875381, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

34. 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*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010023, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

35. ClinicalTrialsGOV 2011. *Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma*: *NCT01212549 / 524270910*. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212549, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

36. ClinicalTrialsGOV 2011. *Periocular Basal Cell Carcinoma (BCC): Permanent vs. Frozen Section Pathological Control*: *NCT00663650 / 01*. Queen's University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663650, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

37. 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*. Centre Oscar Lambret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809016, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

38. 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*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023790, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

39. ClinicalTrialsGOV 2011. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00017485 / CDR0000068696 P30CA016056 RPCI-DS-95-34 NCI-G01-1953*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017485, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

40. ClinicalTrialsGOV 2011. *Rates of Positive Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Re-excisions*: *NCT01403480 / 0064-11-RMB-CTIL*. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403480, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

41. 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*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204555, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

42. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of Basal Cell Carcinomas With Methyl Aminolevulinate and Daylight*: *NCT01349361 / 2010-024517-31*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

43. ClinicalTrialsGOV 2011. *Treatment of Primary Basal Cell Carcinomas of the Skin With Combination of Topical Imiquimod and Cryosurgery*: *NCT01212562 / 75090409*. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212562, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

44. 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*. QLT Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049959, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

45. ClinicalTrialsGOV 2012. *Absorbable Suture Versus Tissue Glue to Repair Defects Following Mohs Surgery*: *NCT01298167 / 1101007845*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298167, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

46. ClinicalTrialsGOV 2012. *Basal Cell Carcinoma Recurrence After Mohs Surgery*: *NCT00882791 / STU2538*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882791, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

47. 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*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01637194, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

48. 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*. Daiichi Sankyo, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017511, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

49. ClinicalTrialsGOV 2012. *Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer*: *NCT00836342 / 2008-P-002240*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836342, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

50. ClinicalTrialsGOV 2012. *Cytodiagnosis of Basal Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Using Papanicolaou and May-grunwald-giemsa Stained Tissue Smear*: *NCT00218868 / EC-001*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218868, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

51. 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*. National Institutes of Health Clinical Center (CC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021047, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

52. ClinicalTrialsGOV 2012. *Evaluating In Vivo OCT Imaging for Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01603810 / MTW001*. Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603810, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

53. ClinicalTrialsGOV 2012. *Expression Levels of RISC and Microprocessor Complex Components in Epithelial Skin Cancer*: *NCT01345760 / 1-Sand*. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345760, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

54. 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*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544336, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

55. ClinicalTrialsGOV 2012. *Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00803907 / 0559/07*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803907, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

56. ClinicalTrialsGOV 2012. *IPI-926 Extension Protocol for Continuation of Treatment With IPI-926*: *NCT01609179 / IPI-926-09*. Infinity Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609179, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

57. ClinicalTrialsGOV 2012. *Microarray Analysis of microRNA Expression in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01498250 / microRNA6*. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498250, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

58. ClinicalTrialsGOV 2012. *MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma*: *NCT00020579 / 010124 01-C-0124 NCI-2792 CDR0000068615*. National Institutes of Health Clinical Center (CC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

59. ClinicalTrialsGOV 2012. *NGR-TNF in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00098943 / EORTC-16041 MOLMED-EORTC-16041 EUDRACT-2004-000950-21*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098943, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

60. ClinicalTrialsGOV 2012. *Post-occlusive Reactive Hyperemia and Basal-cell Carcinoma*: *NCT01455363 / IC 2011-01*. Institut Curie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455363, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

61. ClinicalTrialsGOV 2012. *Potential Biomarkers for Bevacizumab-Induced High Blood Pressure in Patients With Solid Tumor*: *NCT01096381 / VICC BRE 0983 P30CA068485 VU-VICC-BRE-0983*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096381, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

62. ClinicalTrialsGOV 2012. *Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00578214 / 07-000848*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578214, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

63. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031681, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

64. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study of TAK-441 in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies*: *NCT01204073 / C24002 2010-021311-17*. Millennium Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204073, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

65. 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*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090337, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

66. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089362, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

67. ClinicalTrialsGOV 2013. *Bevacizumab, Fluorouracil, and Hydroxyurea Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Head and Neck Cancer*: *NCT00023959 / NCI-2012-02408 11033B CDR0000068879*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023959, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

68. ClinicalTrialsGOV 2013. *Bioelectric Field Imaging in Diagnosing Melanoma and Other Skin Cancers in Patients With Skin Lesions*: *NCT00391300 / CDR0000616117 EVMS-BFI and Lesions*. Eastern Virginia Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391300, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

69. 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*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023621, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

70. ClinicalTrialsGOV 2013. *Celecoxib in Preventing Skin Cancer*: *NCT00025051 / CDR0000068840 CPMC-U19-CA81888-01-UV CPMC-IRB-9923 NCI-P01-0191*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025051, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

71. ClinicalTrialsGOV 2013. *Checking Wether the m-ALA Cream Could Mark Correctly the Borders of BCC's Tumors*: *NCT00449358 / 1*. Assuta Hospital Systems (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449358, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

72. ClinicalTrialsGOV 2013. *Chemotherapy in Treating Patients With Refractory Advanced Solid Tumors or Hematologic Cancer*: *NCT00004065 / 99-037 CDR0000067267 NCI-T99-0035 UCLA-0206019*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004065, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

73. ClinicalTrialsGOV 2013. *Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors*: *NCT00003103 / 97-096 CDR0000065836 GENTA-G3139-97/01 NCI-G97-1337*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003103, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

74. ClinicalTrialsGOV 2013. *Clinical Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype*: *NCT01370824 / MEC 112041 (35344.068.11)*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370824, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

75. ClinicalTrialsGOV 2013. *Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00014456 / D9933 P30CA023108 DMS-9933 NCI-G01-1933*. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

76. ClinicalTrialsGOV 2013. *Comparison Between the Histological and Clinical Diagnosis of Non Healing Wounds*: *NCT01230567 / CMC-10-0032 CTIL*. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230567, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

77. ClinicalTrialsGOV 2013. *Development of a Nanosecond Pulsed Electric Field System to Treat Skin Cancer*: *NCT01463709 / 2011-049*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463709, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

78. ClinicalTrialsGOV 2013. *Er:YAG Ablative Fractional Laser Assisted-Photodynamic Therapy Versus Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02018679 / DAUDerma-02*. Dong-A University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018679, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

79. ClinicalTrialsGOV 2013. *Erlotinib in Treating Patients With Solid Tumors and Liver or Kidney Dysfunction*: *NCT00030498 / NCI-2012-01868 CALGB-60101 U10CA031946 CDR0000069170*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030498, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

80. ClinicalTrialsGOV 2013. *External-Beam Radiation Therapy With or Without Indinavir and Ritonavir in Treating Patients With Brain Metastases*: *NCT00637637 / IOSI-RO0402 CDR0000587517*. Oncology Institute of Southern Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637637, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

81. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068497, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

82. 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*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293462, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

83. 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*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897793, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

84. ClinicalTrialsGOV 2013. *Imiquimod Cream in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00079300 / CDR0000355151 NCI-02-CC-0289 3M-1454-IMIQ*. National Naval Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079300, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

85. ClinicalTrialsGOV 2013. *Immunoreactivity to Cetuximab in Cancer Patients*: *NCT00896896 / VICC HN 0668 VU-VICC-HN-0668*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896896, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

86. ClinicalTrialsGOV 2013. *Intralesional Cryosurgery for Basal Cell Carcinoma - a Feasibility Study*: *NCT01633515 / EMC-12-0032-CTIL*. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633515, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

87. ClinicalTrialsGOV 2013. *Intron-A/Aldara Combination Therapy for Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT00581425 / HSC-MS-06-0478 OSP-24412*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581425, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

88. ClinicalTrialsGOV 2013. *Isotretinoin in Preventing Skin Cancer*: *NCT00025012 / CDR0000076973 NIAMS-91-AR-0161 NCI-91-C-0161*. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025012, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

89. 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*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155609, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

90. 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*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021333, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

91. ClinicalTrialsGOV 2013. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00002975 / CDR0000065494 RPCI-DS-96-55 NCI-G97-1224*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002975, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

92. ClinicalTrialsGOV 2013. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00002963 / DS 92-42 RPCI-DS-92-42 NCI-V97-1191*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002963, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

93. ClinicalTrialsGOV 2013. *Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer*: *NCT00045006 / MSKCC-01021 CDR0000256306 ATON-0101 NCI-G02-2099*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

94. ClinicalTrialsGOV 2013. *Topical Imiquimod Compared With Surgery in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00066872 / CDR0000320513 CRUK-LON-SINS-C7484/A2869 EU-20205*. Queen's Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066872, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

95. ClinicalTrialsGOV 2013. *Using Traditional Acupuncture in the Management of Cancer Treatment Related Lymphoedema*: *NCT00828516 / CDR0000632850 LJMC-AMWELL-SL EU-20903*. East and North Hertfordshire NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828516, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

96. ClinicalTrialsGOV 2013. *Vaccine Therapy Plus Biological Therapy in Treating Adults With Metastatic Solid Tumors*: *NCT00019331 / CDR0000065656 NCI-97-C-0141F NCI-T96-0078*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019331, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

97. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Phase 1 Study of BMS-833923 (XL139) in Subjects With Advanced or Metastatic Cancer*: *NCT00670189 / CA194-002*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670189, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

98. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / SHH4812g GS01354*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201915, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

99. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492089, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

100. 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*. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973947, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

101. ClinicalTrialsGOV 2014. *Effect of the Subconscious on Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00374062 / 1253-017*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374062, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

102. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101348, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

103. ClinicalTrialsGOV 2014. *Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain*: *NCT00538850 / INS-05-001 CDR0000581128*. INSYS Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

104. ClinicalTrialsGOV 2014. *Insomnia in Patients Undergoing Chemotherapy and Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00616590 / CDR0000583565 P30CA068485 VU-VICC-SUPP-0742*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616590, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

105. ClinicalTrialsGOV 2014. *Photodynamic Therapy Using Aminolevulinic Acid in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00747903 / CDR0000613601 DUSA-PDT-BCC-06*. Laser and Skin Surgery Center of New York (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747903, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

106. 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*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292668, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

107. ClinicalTrialsGOV 2014. *Pulsed Dye Laser in Treating Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT02125669 / FF57/2012*. Hautklinik Darmstadt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125669, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

108. ClinicalTrialsGOV 2014. *Superficial Basal Cell Carcinoma Treatment With Topical Photodynamic Therapy With Fractionated 5-aminolevulinic Acid 20% Versus Two Stage Methylaminolevulinate*: *NCT01491711 / NL38127*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491711, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

109. ClinicalTrialsGOV 2014. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Abel Torres, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543581, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

110. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / SHH4476g GO01541*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833417, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

111. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160250, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

112. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959647, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

113. 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*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961896, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

114. ClinicalTrialsGOV 2015. *Collecting and Storing Tissue Samples From Patients With Head and Neck Cancer*: *NCT00898300 / RTOG 0514 CDR0000460036*. Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898300, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

115. ClinicalTrialsGOV 2015. *Cure Rates of Superficial Basal Cell Carcinoma (BCC) EDC*: *NCT00994240 / H-2007-0252 PRMC_CO08303*. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994240, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

116. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099112, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

117. ClinicalTrialsGOV 2015. *Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Oral LDE225 in Treatment of Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *NCT01350115 / CLDE225B2209 2010-023819-34*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350115, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

118. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397384, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

119. ClinicalTrialsGOV 2015. *Eversion in Dermatologic Surgery: Is Cosmetic Appearance Improved?*: *NCT01770002 / 265161*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770002, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

120. ClinicalTrialsGOV 2015. *Fractional CO2 Laser Assisted Photodynamic Therapy*: *NCT01260987 / H-1-2010-044 2010-020179-22*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260987, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

121. ClinicalTrialsGOV 2015. *Head & Neck Cancer Survivorship: Physical and Functional Status*: *NCT00751816 / CDR0000613863 VU-VICC-SUPP-0843*. Vanderbilt University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751816, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

122. ClinicalTrialsGOV 2015. *Interest of a Systematic Biopsy for Hard-to-heal Leg Ulcers*: *NCT00709631 / 00006477*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709631, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

123. ClinicalTrialsGOV 2015. *Investigation of a Behavioral Substitute for Sunbathing*: *NCT00403377 / CDR0000499830 R21CA109670 UMASS-MCC-H-12102 UMASS-MCC-H-*

11924. University of Massachusetts, Worcester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403377, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

124. 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*. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507076, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

125. ClinicalTrialsGOV 2015. *Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo*: *NCT00574392 / 06-136*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574392, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

126. 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*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172028, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

127. ClinicalTrialsGOV 2015. *Physician-Initiated Stop-Smoking Program for Patients Receiving Treatment for Early-Stage Cancer*: *NCT00002520 / CDR0000078281 U10CA021115 E-1Y92 NCI-P93-0042*. Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002520, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

128. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of a Fluorescent Marker to Visualize Cancer Cells*: *NCT02097875 / BB-001 ACTRN12614000115639*. Blaze Bioscience Australia Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097875, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

129. ClinicalTrialsGOV 2015. *Serum Concentration of Lidocaine After Local Injection During Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00793169 / MA-stu1404*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793169, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

130. 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*. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415025, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

131. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00108121 / PEP005-002 2005/153*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108121, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

132. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089180, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

133. ClinicalTrialsGOV 2015. *The Role of Melanocyte in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02576769 / BCC1*. Universidad Autonoma de San Luis Potosí (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576769, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

134. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Safety, Local Tolerability, PK and PD of LDE225 on Sporadic Superficial and Nodular Skin Basal Cell Carcinomas*: *NCT01033019 / CLDE225B2204 2009-013665-26 EudraCT 2009-013665-26*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033019, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

135. ClinicalTrialsGOV 2015. *Topical Vitamin D3, Diclofenac or a Combination of Both to Treat Basal Cell Carcinoma*: *NCT01358045 / MEC 10-2-088*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358045, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

136. ClinicalTrialsGOV 2015. *Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer*: *NCT00019110 / CDR0000064330 NCI-95-C-0154 NCI-T94-0134N*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019110, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

137. ClinicalTrialsGOV 2015. *Video-Based Treatment Options for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02158650 / IRB00058881 DCOR-BCC IRB00074984 (VA IRB number)*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158650, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

138. 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*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003611, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

139. ClinicalTrialsGOV 2016. *An Appearance-Based Intervention to Reduce Teen Skin Cancer Risk*: *NCT01508013 / 1R01CA134891-01A2*. East Tennessee State University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508013, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

140. ClinicalTrialsGOV 2016. *Debulking Effect of Curretage on Basal Cell Carcinomas - a Histological Assessment.*: *NCT00237107 / EC-003*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237107, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

141. ClinicalTrialsGOV 2016. *Docetaxel and St. John's Wort in Treating Patients With Solid Tumors That Cannot Be Removed By Surgery*: *NCT00041171 / CALGB-60002 CDR0000069449*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041171, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

142. ClinicalTrialsGOV 2016. *Docetaxel in Treating Patients With Solid Tumors*: *NCT00003565 / CALGB-9871 U10CA031946 CDR0000066631*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003565, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

143. ClinicalTrialsGOV 2016. *Efficacy and Safety Trial of Topical Resiquimod Gel (0.06%) in Patients With Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01808950 / SP848-nBCC-1104*. Spirig Pharma Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808950, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

144. ClinicalTrialsGOV 2016. *Fluconazole in Preventing Mucositis in Patients Undergoing Radiation Therapy for Head and Neck Cancer*: *NCT00002533 / 19920577 CDR0000078457 NCI-V93-0288 SCCC-1992110*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002533, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

145. ClinicalTrialsGOV 2016. *Investigation of the Safety and Tolerability of BSCT (Anti-nf-P2X7) 10% Ointment*: *NCT02587819 / Protocol BSCT-001*. Biosceptre (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587819, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

146. ClinicalTrialsGOV 2016. *Long Term Prospective Study Evaluating Effectiveness of Narrow Margins for Low-Risk Head and Neck Basal Cell Carcinomas*: *NCT01903239 / IRB#11D.479*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903239, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

147. ClinicalTrialsGOV 2016. *One-stop-shop Study for Treatment of Basal Cell Carcinoma Using Reflectance Confocal Microscopy*: *NCT02285790 / B-OSS 2014_244*. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285790, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

148. ClinicalTrialsGOV 2016. *Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers*: *NCT02666833 / 2015P002339*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666833, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

149. ClinicalTrialsGOV 2016. *Oxaliplatin and Capecitabine in Treating Patients With Relapsed or Metastatic Head and Neck Cancer*: *NCT00448552 / 20030243 SCCC-2003050 WIRB-20060071*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448552, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

150. 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*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325688, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

151. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold*: *NCT02059252 / SML001/13*. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059252, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

152. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Electronic Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell Carcinoma*: *NCT02939027 / BCCBrachy*. Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939027, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

153. ClinicalTrialsGOV 2016. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC*: *NCT00432185 / PEP005-009*. Peplin (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432185, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

154. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Green Tea Ointment in Treatment of Superficial Skin Cancer*: *NCT02029352 / NL47392.068.13*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029352, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

155. ClinicalTrialsGOV 2016. *Topical Sirolimus in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome and in Healthy Participants*: *NCT00433485 / CDR0000522464 YALE-HIC-26866*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433485, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

156. 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*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783965, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

157. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968981, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

158. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Two Vismodegib Regimens in Participants With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01815840 / MO28295 2012-003305-10*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815840, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

159. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898598, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

160. ClinicalTrialsGOV 2017. *An Analysis of Treatment Patterns and Outcomes for Basal Cell Carcinoma (BCC) Cancer Participants*: *NCT02100111 / MO28682*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100111, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

161. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604252, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

162. ClinicalTrialsGOV 2017. *DMSO-PDT of BCC - A 6 Year Follow up*: *NCT00218829 / EC-002*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218829, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

163. 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*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156142, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

164. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070691, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

165. ClinicalTrialsGOV 2017. *EktoTherix(tm) Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds*: *NCT02409628 / EKT01*. Neotherix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

166. ClinicalTrialsGOV 2017. *Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC*: *NCT01016899 / CTPR-0002*. Xoft, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016899, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

167. ClinicalTrialsGOV 2017. *High-dose ICE With Amifostine*: *NCT00003657 / 98-068 P30CA006516 DFCI-98068 ALZA-97-038-ii NCI-V98-1491*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003657, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

168. ClinicalTrialsGOV 2017. *Levocarnitine in Treating Patients With Vismodegib-Associated Muscle Spasms*: *NCT01893892 / SKIN0018 NCI-2013-01269 27478 P30CA124435*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893892, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

169. ClinicalTrialsGOV 2017. *New Versus Approved Methyl-aminolevulinate Photodynamic Therapy (MAL-PDT) Regime in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01482104 / EC-004 2011-004797-28*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482104, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

170. ClinicalTrialsGOV 2017. *Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment*: *NCT00540566 / NIH-LAMPP-1996-200*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

171. ClinicalTrialsGOV 2017. *Optimizing Photodynamic Therapy of Cutaneous Neoplastic Diseases Via Structured Illumination and Real-time Dosimetry.*: *NCT00784108 / NIH-LAMMP-2008-6439*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784108, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

172. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SKIN0009 SU-09022011-8371 21759*. Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529450, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

173. ClinicalTrialsGOV 2017. *S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00937417 / S0716 SWOG-S0716*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

174. ClinicalTrialsGOV 2017. *Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery*: *NCT02321982 / D15025*. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321982, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

175. ClinicalTrialsGOV 2017. *Set-back Suture Versus Traditional Vertical Mattress Suture*: *NCT01773447 / 247354*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773447, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

176. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of BMS-833923 in Two Specific Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02100371 / CA194-103*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100371, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

177. 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*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015963, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

178. ClinicalTrialsGOV 2017. *Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00663910 / CASE-9Z07-CC417 P30CA043703 P01CA084203 CC417*. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663910, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

179. ClinicalTrialsGOV 2017. *Treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma (BCC) With Imiquimod 5% Cream After Curettage*: *NCT00314756 / BG04-484*. Wake Forest University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314756, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

180. ClinicalTrialsGOV 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / IRB-24313 NCI-2012-01055 SKIN0012*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631331, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

181. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of the Efficacy and Safety of ASN-002 in Adult Patients With Low-risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02550678 / ASN-002-001*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550678, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

182. ClinicalTrialsGOV 2018. *Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma*: *NCT01791894 / IRB-26400 SKIN0015*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791894, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

183. ClinicalTrialsGOV 2018. *Basal Cell Carcinomas Treated With Ablative Fractional Laser and Ingenol Mebutate*: *NCT03569345 / EudraCT-nr: 2017-002843-14*. Merete Haedersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569345, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

184. ClinicalTrialsGOV 2018. *Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo.*: *NCT00601185 / 06-009 NIH R01 EB0027-15, R44 CA093106-02c*. Memorial

Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601185, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

185. ClinicalTrialsGOV 2018. *Diagnosing Melanoma, Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Using the Spectra-Scope*: *NCT03069846 / Speclipse-2016-10*. Sung Hyun Pyun (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069846, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

186. ClinicalTrialsGOV 2018. *Early Detection of Skin Cancer With Sensor Technology*: *NCT02668614 / HSREB 107218*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668614, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

187. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effectiveness of Narrow Margins in Patients With Low-Risk Basal Cell Carcinoma Undergoing Surgery*: *NCT02579551 / 11D.479 NCI-2015-01624*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579551, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

188. ClinicalTrialsGOV 2018. *Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis*: *NCT00021294 / CDR0000068767 P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021294, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

189. ClinicalTrialsGOV 2018. *Elucid Labs AIDA(tm) - Labelled Image Acquisition Protocol*: *NCT03621462 / AIDA-PRO-001*. Elucid Labs Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621462, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

190. ClinicalTrialsGOV 2018. *Gemcitabine and Doxorubicin in Treating Patients With Recurrent or Progressive Head and Neck Cancer*: *NCT00509665 / CDR0000558049 MUSC-100838*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509665, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

191. ClinicalTrialsGOV 2018. *Intraoperative Detection of Residual BCC by Fast Raman*: *NCT03482622 / 18003*. University of Nottingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482622, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

192. ClinicalTrialsGOV 2018. *Intraoperative Margin Assessment During Mohs Surgery*: *NCT02750033 / CR-16-049*. Seton Healthcare Family (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750033, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

193. ClinicalTrialsGOV 2018. *Laser Assisted Drug Delivery in the Treatment of Superficial Non Melanoma Skin Cancer: a Randomized Controlled Trial*: *NCT03012009 / EC/2014/0735*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012009, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

194. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006799, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

195. ClinicalTrialsGOV 2018. *Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina*: *NCT02438644 / ML29740*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438644, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

196. ClinicalTrialsGOV 2018. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639117, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

197. ClinicalTrialsGOV 2018. *Photodynamic Therapy Using HPPH in Treating Patients Undergoing Surgery for Primary or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00470496 / I 74606 NCI-2010-01941 P30CA016056*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470496, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

198. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pilot Biomarker Trial to Evaluate the Efficacy of Itraconazole in Patients w/ Basal Cell Carcinomas*: *NCT01108094 / IRB-17365 SU-04162010-5722 SKIN0004-TX*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108094, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

199. ClinicalTrialsGOV 2018. *Randomized Pilot Study of Treatment for BCC Using the Multiplex 595/1064 nm Laser*: *NCT02270645 / 20120815*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270645, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

200. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*. Oshadi Drug Administration (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007317, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

201. ClinicalTrialsGOV 2018. *Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00851253 / H-26649 W912SQ7058N601*. Boston Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851253, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

202. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.05% Ingenol Mebutate (Picato(r) 500) in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03546166 / 17-PP-21*. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546166, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

203. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol(r) (Poly-ICLC)*: *NCT01984892 / GCO 13-1687 BB-43984*. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984892, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

204. ClinicalTrialsGOV 2019. *18F-FPPRGD2 PET/CT or PET/MRI in Predicting Early Response in Patients With Cancer Receiving Anti-Angiogenesis Therapy*: *NCT01806675 / IRB-25970 NCI-2013-00535 VARIMG0002*. Sanjiv Sam Gambhir (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01806675, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

205. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / CLDE225A2201 2010-022629-14*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327053, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

206. ClinicalTrialsGOV 2019. *ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS*: *NCT03822988 / PSS-2018/PADAONCODERM*. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822988, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

207. ClinicalTrialsGOV 2019. *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*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123511, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

208. ClinicalTrialsGOV 2019. *Action Against Malnutrition Through Agriculture (AAMA) Plus MNP Study*: *NCT01488305 / 09-000076- AT MNP impact study*. Helen Keller International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488305, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

209. ClinicalTrialsGOV 2019. *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*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296970, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

210. ClinicalTrialsGOV 2019. *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*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828111, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

211. ClinicalTrialsGOV 2019. *Confocal Microscopy Evaluation of Margin Clearance in Basal Cell Carcinomas in Mohs Surgery*: *NCT03610620 / 212591*. Julie Dawson (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610620, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

212. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer*: *NCT00499733 / J0685 P30CA006973 NA_00003073 JHOC-J0685 CDR0000554417*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499733, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

213. ClinicalTrialsGOV 2019. *Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology*: *NCT01540695 / UPCC 25911*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540695, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

214. ClinicalTrialsGOV 2019. *Dose-Ranging Clinical Trial of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00604890 / CTL0108*. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604890, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

215. ClinicalTrialsGOV 2019. *Eflornithine to Prevent Skin Cancer in Patients With Previously Treated Early Stage Skin Cancer*: *NCT00005884 / CDR0000067928 U01CA077158*

WCCC-CO-9737 NCI-P00-0155. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005884, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

216. ClinicalTrialsGOV 2019. *EPR Tumor Oximetry With CE India Ink*: *NCT03321903 / 29880 D17008 P01CA190193*. Philip Schaner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321903, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

217. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluating Structural and Functional Changes of Brain by fMRI and DTI in Patients With Intracranial Germ Cell Tumors*: *NCT03771625 / 2018-GEMF-1073*. Beijing Neurosurgical Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771625, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

218. ClinicalTrialsGOV 2019. *Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02662244 / 160062*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662244, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

219. ClinicalTrialsGOV 2019. *Molecular Characterization of Cutaneous Tumors*: *NCT03092830 / 0515-15-RMC*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092830, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

220. ClinicalTrialsGOV 2019. *Morbidity After Diagnosis and Treatment of Breast Cancer Patients*: *NCT00027118 / 020045 02-CC-0045*. National Institutes of Health Clinical Center (CC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027118, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

221. ClinicalTrialsGOV 2019. *MRI Mapping in Planning Radiation Therapy to the Base of Skull and Brain in Patients With Nonmetastatic Head and Neck Cancer*: *NCT00984074 / CDR0000654169 808258*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984074, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

222. ClinicalTrialsGOV 2019. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02 (ML29328)*. SRH Wald-Klinikum Gera GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035188, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

223. ClinicalTrialsGOV 2019. *Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT03767439 / AAAS1021*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767439, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

224. ClinicalTrialsGOV 2019. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge(r)) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674009, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

225. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / IRB-34925 NCI-2015-01869 350 P30CA124435 SKIN0031*. Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

226. ClinicalTrialsGOV 2019. *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*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103246, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

227. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS*: *NCT01245972 / HRPP-101001*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245972, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

228. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pilot Study of Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / IRB-29839 NCI-2014-02200 SKIN0020*. Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303041, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

229. ClinicalTrialsGOV 2019. *Reflectance Confocal Microscopy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02623101 / RCM-onco ZonMw-1*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623101, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

230. ClinicalTrialsGOV 2019. *Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose BCC*: *NCT03509415 / HS-MAV-003*. Skin Care Network Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509415, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

231. ClinicalTrialsGOV 2019. *Skin Cancer Prevention With Nicotinamide in Transplant Recipients - Pilot Trial*: *NCT03769285 / SPRINTR-Pilot*. Women's College Hospital (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769285, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

232. ClinicalTrialsGOV 2019. *Skin Cancer Screening Education Study*: *NCT02352428 / LEO-SCSES_1013*. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352428, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

233. ClinicalTrialsGOV 2019. *Spectral Diagnosis of Cutaneous Malignancy*: *NCT00476905 / 2006-0856*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476905, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

234. ClinicalTrialsGOV 2019. *STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01367665 / MO25616 2011-000195-34*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367665, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

235. ClinicalTrialsGOV 2019. *Strategies to Promote Skin Health*: *NCT03237013 / 2253101*. San Diego State University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237013, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

236. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / ML28485 22355*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700049, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

237. ClinicalTrialsGOV 2019. *Superficial Basal Cell Cancer's Photodynamic Therapy: Comparing Three Photosensitizers: HAL and BF-200 ALA Versus MAL*: *NCT02367547 / JointAPHSHC 2014-002746-50*. Joint Authority for Päijät-Häme Social and Health Care (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367547, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

238. ClinicalTrialsGOV 2019. *Surgery Versus Combined Treatment With Curettage and Imiquimod for Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02242929 / NL50433.068.14*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242929, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

239. ClinicalTrialsGOV 2019. *Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo*: *NCT02902822 / CLICCAILNEO_2*. Centro Studi Gised (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902822,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

240. ClinicalTrialsGOV 2019. *Topical Itraconazole in Treating Patients With Basal Cell Cancer*: *NCT02735356 / IRB-35672 NCI-2016-00452 SKIN0030 P30CA124435*. Jean Yuh Tang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735356, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

241. ClinicalTrialsGOV 2019. *Use Of Oral Itraconazole In Patients With Locally Limited Basocellular Carcinoma Of Skin.*: *NCT03972748 / 47011715.0.0000.5327*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972748, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

242. ClinicalTrialsGOV 2019. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / 1401183410 ML28585*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067104, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

243. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Dose Finding and Safety Study of Oral LEQ506 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01106508 / CLEQ506X2101 2009-017969-30*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106508, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

244. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1 Study of ZSP1602 in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT03734913 / ZSP1602-16-01*. Guangdong Zhongsheng Pharmaceutical Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734913, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

245. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of IO103 in Montanide Adjuvant for Basal Cell Carcinoma*: *NCT03714529 / BCC1801*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714529, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

246. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge(r)) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371967, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

247. ClinicalTrialsGOV 2020. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208831, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

248. ClinicalTrialsGOV 2020. *Arsenic Trioxide and Itraconazole in Treating Patients With Advanced Basal Cell Cancer*: *NCT02699723 / IRB-35488 NCI-2016-00180 SKIN0033*. Jean Yuh Tang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02699723, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

249. ClinicalTrialsGOV 2020. *Assessment of the Clinic-pathological Correlation of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02825511 / CHUBX 2014/18*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825511, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

250. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blue vs Red Light During Levulan Based Photodynamic Therapy in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02157623 / CASE 2614*. Edward Maytin, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157623, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

251. ClinicalTrialsGOV 2020. *CivaDerm(TM) Surface Therapy Pilot Study*: *NCT04480645 / CT008*. CivaTech Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480645, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

252. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed, Non-metastatic Desmoplastic Medulloblastoma*: *NCT02017964 / ACNS1221 NCI-2013-02379 COG-ACNS1221 s15-00476 U10CA180886 U10CA098543*. Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02017964, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

253. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / CLDE225X2101 2008-005603-26*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880308, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

254. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*. Aga Khan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299218, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

255. ClinicalTrialsGOV 2020. *Effects of Basic Carbohydrate Counting Versus Standard Outpatient Nutritional Education in Type 2 Diabetes*: *NCT03623139 / H-18014918*. Steno

Diabetes Center Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623139, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

256. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficiency of Presurgical Basal Cell Carcinoma Margin Mapping*: *NCT03420846 / 1202*. Michelson Diagnostics Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420846, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

257. ClinicalTrialsGOV 2020. *Fast Track Diagnosis of Skin Cancer by Advanced Imaging*: *NCT04229277 / H-19036900*. University Hospital Bispebjerg and Frederiksberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229277, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

258. ClinicalTrialsGOV 2020. *Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy*: *NCT01980264 / 200903064D*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980264, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

259. ClinicalTrialsGOV 2020. *Identification of Psychosocial Factors Associated With Diagnostic Delay in Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT04124796 / CHUBX 2018/16*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124796, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

260. ClinicalTrialsGOV 2020. *Imvamune Vaccine for the Treatment of Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT04410874 / 2020-4599*. Ivan Litvinov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410874, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

261. ClinicalTrialsGOV 2020. *Intracavitary Injection of hUMSCs in Acute Basal Ganglia Hematoma After Stereotactic Aspiration*: *NCT04074408 / SAHZJU-hUMSCs*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074408, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

262. ClinicalTrialsGOV 2020. *Intratumoral Administration of Daromun in Non-melanoma Skin Cancer Patients*: *NCT04362722 / PH-L19IL2TNFNMSC-04/19*. Philogen S.p.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362722, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

263. ClinicalTrialsGOV 2020. *Laser Immunotherapy With and Without Topical Anti-PD1 in Basal Cell Carcinomas*: *NCT04570683 / Eudra-CT: 2019-003310-14*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570683, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

264. ClinicalTrialsGOV 2020. *Liposomal Lurtotecan Plus Cisplatin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT00006036 / I133 CAN-NCIC-IND133 NEXSTAR-110-05 CDR0000068051*. NCIC Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006036, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

265. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant-Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Advanced Basal Cell Carcinoma of H&N*: *NCT04323202 / CASE10319*. Brian Gastman (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323202, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

266. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open-label Trial of SUBA(tm)-Itraconazole (SUBA-Cap) in Subjects With Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome (BCCNS)*: *NCT02354261 / HP2001 SCORING*. HedgePath Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354261, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

267. ClinicalTrialsGOV 2020. *Patient Reported Outcome Measures After Treatment of Skin Cancers on the Face*: *NCT04485442 / 2018-00301; ch20Schaefer2*. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485442, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

268. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132636, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

269. ClinicalTrialsGOV 2020. *Photographing the Skin During Photodynamic Therapy*: *NCT03167762 / 17/WS/0055*. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167762, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

270. ClinicalTrialsGOV 2020. *Primordial Dwarfism Registry*: *NCT04569149 / MB001*. Nemours Children's Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04569149, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

271. ClinicalTrialsGOV 2020. *RCM to Diagnose BCC - Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose Basal Cell Carcinoma*: *NCT03331874 / 206698(59-03-16)*. Julie Dawson (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331874, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

272. ClinicalTrialsGOV 2020. *Reflectance Confocal Microscopy of Wounds During Moh's Surgery: Feasibility Testing of a Mosaicing Algorithm for Intraoperative Imaging of Cancer Margins*: *NCT01872130 / 12-239*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872130, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

273. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of ASN-002 Combined With a Hedgehog Pathway Inhibitor*: *NCT04416516 / ASN-002-003*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416516, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

274. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study for the Treatment of Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma With Photodynamic Therapy*: *NCT02144077 / ALA-BCC-CT008 2013-003241-42*. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144077, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

275. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Registry of Mohs Surgery*: *NCT02310503 / FAE-MOH-2013-01*. Fundación Academia Española de Dermatología (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310503, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

276. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Evaluating the Interest of Vismodegib as Neo-adjuvant Treatment of Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02667574 / 2013_36 2013-004338-13*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667574, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

277. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of ASN-002 to Treat Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Individuals With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT03208296 / ASN-002-002*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208296, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

278. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Metabolic Changes in the Transformation Malignant Precancerous Skin Lesions*: *NCT04389112 / CHUBX 2019/3*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04389112, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

279. ClinicalTrialsGOV 2020. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956889, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

280. ClinicalTrialsGOV 2020. *Topical Itraconazole in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02120677 / NA_00077461*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120677, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

281. ClinicalTrialsGOV 2020. *Topical Laser-assisted Combination Chemotherapy for Basal Cell Carcinoma- a Clinical Study*: *NCT03541252 / EudraCT2018-000141-39*. Merete Haedersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541252, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

282. ClinicalTrialsGOV 2020. *Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Face*: *NCT00489086 / CDR0000551655 R01CA109584*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489086, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

283. ClinicalTrialsGOV 2020. *Topical Vitamin C for Treatment of Basal Cell Cancer*: *NCT04279535 / BCC-001*. Center for Biomedical Research, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04279535, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

284. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment Duration Increment and Pharmacodynamic Study of CX-4945 in Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT03897036 / CX-4945-07*. Senhwa Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897036, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

285. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Comparing the Effects of Intermittent Vismodegib vs. PDT in Patients With Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT01556009 / 2011-077 ML28244*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556009, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

286. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients*: *NCT02762084 / Pelle-926-201 2015-004274-15*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762084, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

287. ClinicalTrialsGOV 2020. *Use of Electrical Impedance Spectroscopy (EIS) for Early Diagnosis of Skin Damage*: *NCT04688749 / 489*. Aristotle University Of Thessaloniki (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688749, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

288. ClinicalTrialsGOV 2020. *Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool*: *NCT02580916 / 11054*. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580916, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

289. ClinicalTrialsGOV 2020. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / UMCC 2014.022 HUM00082579*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436408, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

290. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Comparison of Skin Grafts Versus Local Flaps for Facial Skin Cancer From the Patient Perspective: A Feasibility Study*: *NCT04805905 / 8304*. McMaster University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805905, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

291. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Non-Interventional Pilot Study to Explore the Skin Microbes in Skin Cancer*: *NCT04099446 / ProgenaBiome-003*. ProgenaBiome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099446, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

292. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of XmAb(r)20717 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03517488 / XmAb20717-01 DUET-2*. Xencor, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517488, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

293. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Neoadjuvant Sonidegib Followed by Surgery or Imiquimod in the Management of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03534947 / MIA2017/CT/220 HREC file number 18/087*. Melanoma Institute Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534947, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

294. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Window of Opportunity Trial of Intratumoral Injection of Copaxone(r) in Patients With Percutaneously Accessible Tumors*: *NCT03982212 / IIT-2018-Copax-HN*. University of Kansas Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982212, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

295. ClinicalTrialsGOV 2021. *Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Cutaneous, Mucosal or Superficial Soft Tissue Neoplasia*: *NCT04534127 / CTP-CMN-02_*. Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534127, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

296. ClinicalTrialsGOV 2021. *Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Cutaneous, Mucosal or Superficial Soft Tissue Neoplasia*: *NCT03737734 / CTP-CMN-02*. Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737734, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

297. ClinicalTrialsGOV 2021. *Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Cutaneous, Mucosal or Superficial Soft Tissue Neoplasia.*: *NCT03889899 / CTP-CMN-03*. Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889899, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

298. ClinicalTrialsGOV 2021. *Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Cutaneous, Mucosal and Superficial Soft Tissue Neoplasia*: *NCT03886181 / CTP-CMN-01*. Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886181, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

299. ClinicalTrialsGOV 2021. *Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of of Malignant Cutaneous Tumors*: *NCT04068155 / CTP-MCT-00.* Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068155, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

300. ClinicalTrialsGOV 2021. *An Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistently Developing Basal Cell Carcinomas in Patients With Non-Gorlin High Frequency BCC*: *NCT04155190 / Pelle-926-203*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155190, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

301. ClinicalTrialsGOV 2021. *Anti-PD1-antibody and Pulsed HHI for Advanced BCC*: *NCT04679480 / SGZ-2018-12355*. Reinhard Dummer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679480, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

302. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum*: *NCT00046189 / 020313 02-C-0313*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046189, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

303. ClinicalTrialsGOV 2021. *CODY: A Study Evaluating The Safety And Efficacy Of QTORIN 3.9% Sirolimus Topical Gel For The Prevention Of Basal Cell Carcinomas (BCCs) In Patients With Gorlin Syndrome*: *NCT04893486 / PALV-04.* Palvella Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893486, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

304. ClinicalTrialsGOV 2021. *Compassionate Use of Metvix Photodynamic Therapy in Subjects With Field Actinic Keratoses, Large/Multiple Superficial Basal Cell Carcinomas , or Bowen's Disease*: *NCT00535080 / CAN.15.SPR.001*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535080, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

305. ClinicalTrialsGOV 2021. *(Cost)-Effectiveness of Optical Coherence Tomography (OCT) in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT03848078 / NL67571.068.18 80-85200-98-91060*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848078, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

306. ClinicalTrialsGOV 2021. *CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial*: *NCT00847912 / 562*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847912, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

307. ClinicalTrialsGOV 2021. *Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma*: *NCT02131805 / 14-001*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131805, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

308. ClinicalTrialsGOV 2021. *Extension Study of Patidegib Topical Gel, 2% in Subjects With Gorlin Syndrome*: *NCT04308395 / Pelle-926-301E*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04308395, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

309. ClinicalTrialsGOV 2021. *FACE-Q in Facial Reconstructive Surgery: A Prospective Database*: *NCT04842279 / 9446*. McMaster University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842279, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

310. ClinicalTrialsGOV 2021. *Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition*: *NCT03050268 / SJFAMILY*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050268, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

311. ClinicalTrialsGOV 2021. *French National Database of Rare Dermatological Cancers*: *NCT03210935 / NI_2014_60*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210935, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

312. ClinicalTrialsGOV 2021. *How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes*: *NCT03370861 / MINING*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

313. ClinicalTrialsGOV 2021. *HRQoL Keratinocyte Carcinomas*: *NCT04814953 / KC HRQoL*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04814953, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

314. ClinicalTrialsGOV 2021. *Metvix PDT in Patients With "High Risk" Basal Cell Carcinoma*: *NCT00473343 / PC T310/00*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473343, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

315. ClinicalTrialsGOV 2021. *Nivolumab Alone or Plus Relatlimab or Ipilimumab for Patients With Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT03521830 / J1866 IRB00166274 CA209-8DP*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03521830, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

316. ClinicalTrialsGOV 2021. *Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors*: *NCT02834013 / NCI-2016-01041 S1609 U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

317. ClinicalTrialsGOV 2021. *Observational Study of Correlation Between Recurrent Basal Cell Carcinoma and Localisation*: *NCT04795297 / RECHMPL21_0156*. University Hospital, Montpellier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795297, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

318. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open Label, Dose Escalation Study for the Safety and Efficacy of STP705 in Adult Patients With Basal Cell Carcinoma*: *NCT04669808 / SRN-705-006*. Sirnaomics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669808, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

319. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open-Label Dose Escalation Trial to Evaluate Dose Limiting Toxicity and Maximum Tolerated Dose of Microneedle Arrays Containing Doxorubicin (D-MNA) in BCC*: *NCT03646188 / SKNJCT-001*. SkinJect, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646188, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

320. ClinicalTrialsGOV 2021. *Optical Coherence Tomography Guided C&D*: *NCT04510727 / 20200212*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510727, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

321. ClinicalTrialsGOV 2021. *Optical Coherence Tomography Guided Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT04744935 / 2020-5664*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04744935, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

322. ClinicalTrialsGOV 2021. *PDT With Metvix(r) 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT00472459 / PC T313/03*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472459, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

323. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / 122011 NCI-2013-00871*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835626, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

324. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post-authorization Safety Study on the Long Term Safety of Sonidegib in Patients With Locally Advanced Cell Carcinoma*: *NCT04066504 / CLDE225A2404*. Sun Pharmaceutical Industries Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066504, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

325. ClinicalTrialsGOV 2021. *Relationship Between Pharmacokinetics and Safety of Vismodegib - OPTIVISMO-1*: *NCT03610022 / CHUBX 2017/41*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610022, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

326. ClinicalTrialsGOV 2021. *Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm*: *NCT04695015 / IRB00006761-M2020434*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695015, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

327. ClinicalTrialsGOV 2021. *Retreatment With Intratumoral Diffusing Alpha Radiation Emitters*: *NCT04540588 / CTP-CMN-05*. Alpha Tau Medical LTD (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540588, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

328. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy of AIV001 on Low Risk Basal Cell Carcinoma*: *NCT04470726 / AIV001-C01*. AiViva BioPharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470726, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

329. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB099318 in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04272034 / INCB 99318-122*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272034, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

330. ClinicalTrialsGOV 2021. *SMAD4 Methylation and Expression Levels in Non-melanocytic Skin Cancers; SMAD4 Protein Positivity*: *NCT04759261 / 2020/55 SMAD4*. Trakya University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759261, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

331. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study Assessing the Safety and Performance of Smart Matrix(r)*: *NCT03742726 / SML002/18*. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742726, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

332. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study Evaluating GZ17-6.02 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma*: *NCT03775525 / GEN-602-CT-101*. Genzada Pharmaceuticals USA, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775525, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

333. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistently Developing Basal Cell Carcinomas in Subjects With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT03703310 / Pelle-926-301*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703310, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

334. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BF-200 ALA (Ameluz(r)) and BF-RhodoLED(r) in the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma (sBCC) With Photodynamic Therapy (PDT).*: *NCT03573401 / ALA-BCC-CT013*. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573401, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

335. ClinicalTrialsGOV 2021. *Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers*: *NCT03816332 /*

NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

336. ClinicalTrialsGOV 2021. *Tailored Sonidegib Schedule After Complete Response in BCC*: *NCT04806646 / SONIBEC*. Gruppo Oncologico del Nord-Ovest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806646, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

337. ClinicalTrialsGOV 2021. *Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers*: *NCT02978625 / NCI-2016-01804 CINJ #091701 10057 UM1CA186709 UM1CA186716*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

338. ClinicalTrialsGOV 2021. *The VIDYA Study-designed to Determine if Patients With a History of Basal Cell Carcinoma Are More Inclined to Return for Follow-up if Their Risk of a Subsequent Basal Cell Carcinoma is Quantitated.*: *NCT04093401 / UW19002 2019-0077 A534300 SMPH/DERMATOLOGY/DERMATOLOG*. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093401, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

339. ClinicalTrialsGOV 2021. *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*. Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898638, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

340. ClinicalTrialsGOV 2021. *To Determine The Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT00957229 / 2009-026 SHH-4685s*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957229, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

341. ClinicalTrialsGOV 2021. *Topical Remetinostat in Treating Patient With Cutaneous Basal Cell Cancer*: *NCT03180528 / IRB-40947 NCI-2017-00981 SKIN0037*. Kavita Sarin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180528, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

342. ClinicalTrialsGOV 2021. *T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT03458117 / 20139157*. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

343. ClinicalTrialsGOV 2021. *Use of Jet-injection in Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT04552990 / 20-270*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552990, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

344. ClinicalTrialsGOV 2021. *Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior*: *NCT03509467 / MCC-17984 MCC-19461*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509467, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

345. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vismodegib on Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Under Real World Conditions*: *NCT02781389 / ML29828*. University Hospital, Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781389, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

346. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vitamin D as a Nutritional Neoadjuvant During Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03467789 / CASE5617*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467789, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

347. EU-Clinical Trials Register 0000. *A controlled, randomized, assessor blinded, open-label study to investigate whether initiation of everolimus will reduce the incidence of developing a new Squamous Cell Carcinoma and other ma…*: *2012-005481-35 / 2012-005481-35*. Uppsala University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005481-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

348. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double blind, Vehicle-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistently Developing Basal Cel…*: *2018-001462-42 / Pelle-926-301*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001462-42, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

349. 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*. Clinuvel Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007015-

89, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

350. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2)*: *2019-002013-20 / ALKS4230-001*. Alkermes, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

351. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 , IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA*: *2016-000105-36 / R2810-ONC-1540*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

352. 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*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

353. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized Trial of Concurrent Cisplatin And Radiotherapy With or Without OncoVEXGM-CSF in Previously Untreated Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*: *2010-019071-29 / 006/09*. BioVex, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019071-29, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

354. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv…*: *2018-001974-76 / MK-3475-630*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

355. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with NUT midline carcinoma and othe…*: *2014-004982-25 /*

BET115521. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004982-25, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

356. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma*: *2015-002469-41 / EZH-202*. Epizyme, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

357. 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*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023819-34, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

358. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Study of Oral Rigosertib in Patients with Relapsed or Metastatic, Platinum-resistant, Human Papillomavirus Positive or Negative Squamous Cell Carcinoma*: *2013-001985-41 / 09-09*. Onconova Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001985-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

359. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II trial and "scheduling finding" of cetuximab in combination with rapidly alternating chemo-radiation in unresectable,locally advanced, squamous cell carcinoma of the head and neck*: *2004-000411-25 / ASOSCC04SCOM03*. G.O.N.O. - GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000411-25, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

360. 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*: *2013-003336-72 / 81413F*. ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003336-72, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

361. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Open-label, Randomized, Multi-center Study of the Effects of Leukocyte Interleukin, Injection Plus Standard of Care (Surgery + Radiotherapy or Surgery + Concurrent Chemorad…*: *2010-019952-35 / CS001P3*. CEL-SCI

Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019952-35, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

362. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB AS ADJUVANT THERAPY AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK LOCA…*: *2017-003302-40 / WO40242*. F. Hoffman-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003302-40, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

363. 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*. Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001961-14, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

364. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004945-27, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

365. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-centre, Phase III Study of Post-Operative Adjuvant Lapatinib or Placebo and Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Maintenance Lapatinib or P…*: *2006-001623-18 / EGF102988*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001623-18, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

366. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised Phase II/III trial of peri-operative Chemotherapy with or without Bevacizumab in Operable Oesophagogastric Adenocarcinoma and A Feasibility Study Evaluating Lapatinib in HER-2 Positive…*: *2006-000811-12 / ST03*. Medical Research Council Clinical Trials Unit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000811-12, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

367. 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*. F.

Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003305-10, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

368. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, observer blind, multinational phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA) in comparison to Metvix in the treatment of non-aggressive basal cell carcin…*: *2013-003241-42 / ALA-BCC-CT008*. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003241-42, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

369. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid B…*: *2010-019856-30 / CLDE225B2307*. NOVARTIS FARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019856-30, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

370. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Phase II Study of Oral Lapatinib in combination with Concurrent Radiotherapy and Cisplatin versus Radiotherapy and Cisplatin alone, in S…*: *2005-003767-23 / EGF105884.* GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003767-23, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

371. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ADJUVANT CEMIPLIMAB VERSUS PLACEBO AFTER SURGERY AND RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA*: *2019-000566-38 / R2810-ONC-1788.* Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000566-38, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

372. EU-Clinical Trials Register 0000. *A ROLLOVER PROTOCOL FOR PATIENTS WHO RECEIVED TREMELIMUMAB IN OTHER PROTOCOLS*: *2008-000989-23 / D4881C00024*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000989-23, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

373. EU-Clinical Trials Register 0000. *A single arm, open-label, phase II, multicentre study to assess the safety of vismodegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma .*: *2011-000195-34 / MO25616*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-

000195-34, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

374. EU-Clinical Trials Register 0000. *A SINGLE ARM, PHASE II, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF VISMODEGIB AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OR LOCALLY ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA NOT AMENABLE TO RADICA…*: *2015-004543-40 / ONC-2015-001/ML29968*. IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004543-40, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

375. EU-Clinical Trials Register 0000. *AN EXPLORATORY STUDY OF THE SAFETY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ONCOVEXGM-CSF IN COMBINATION WITH RADIOTHERAPY AND CISPLATIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED EPITHELIAL CANCER OF THE HEAD AND NECK*: *2005-000777-21 / OncoVEXGM-CSF/004/04*. BioVex Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000777-21, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

376. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label multicentric phase II study of Panitumumab (Vectibix(r)) in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)*: *2009-015237-76 / LUC 09-002*. Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015237-76, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

377. EU-Clinical Trials Register 0000. *BEHANDLING AF BASALCELLE KARCINOMER MED METHYL AMINOLEVULINAT OG DAGSLYS*: *2010-024517-31 / 16-12-2010ver1.0*. Hans Christian Wulf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024517-31, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

378. EU-Clinical Trials Register 0000. *Bi-center, open label, non-comparative trial exploring efficacy and safety of topical resiquimod gel in patients with nodular basal cell carcinoma .*: *2012-002845-40 / SP848-nBCC-1104*. Spirig Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002845-40, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

379. EU-Clinical Trials Register 0000. *Biodistribution of ablative fractional laser-assisted topical delivery of Vismodegib in basal cell carcinomas.*: *2019-002545-38 / 68943*. Bispebjerg Hospital, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002545-38, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

380. EU-Clinical Trials Register 0000. *chimiothérapie d'induction par Erbitux-Taxotère-Cisplatine-5FU (ETPF) dans les carcinomes épidermoides de l'oropharynx de stade III-IV opérables*: *2007-002116-25 / O 07-1*. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002116-25, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

381. EU-Clinical Trials Register 0000. *Clinical assessment of the tissue distribution of FMISO, INJ SOL after intravenous injection in patiens with malignancy*: *2011-000839-84 / FMISO/2011/II*. RadioMedic s.r.o (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000839-84, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

382. 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*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004274-15, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

383. EU-Clinical Trials Register 0000. *EFFICACY AND SAFETY OF THE MULTITARGET INHIBITOR AGENT SU11248 IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA*: *2005-005732-27 / UCSC-OM-SU-01*. Policlinico Universitario Agustino Gemelli (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005732-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

384. EU-Clinical Trials Register 0000. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *2010-019260-37 / CCRC_2010/001*. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

385. 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*. Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik.f.Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000092-33, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

386. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico, de quimioterapia de inducción con la combinación docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo*

seguido de tratamiento concomitante con Cisplatin…: *2007-005540-24 / TTCC-2007-01*. Grupo Español de Tratamiento de los Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005540-24, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

387. 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*. GRUPO ESPAÑOL DE TRATAMIENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO (TTCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000332-40, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

388. 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*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004790-25, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

389. 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*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005769-12, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

390. 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*. Med Uni Graz, Univ. Klinik Dermatologie,Abteilung für Allgemeine Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004305-24, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

391. EU-Clinical Trials Register 0000. *Investigations of local skin reactions and safety after combined treatment of basal cell carcinoma using ablative fractional laser and ingenol mebutate - an exloratory, prospective, open-label phas…*: *2017-002843-14 / 0407*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002843-14, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

392. EU-Clinical Trials Register 0000. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af non melanom hudcancer og forstadier hertil*: *2010-020179-22 / 14042010*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020179-22, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

393. EU-Clinical Trials Register 0000. *OPEN LABEL, MULTICENTER PHASE II STUDY OF THE C5A-ANTIBODY IFX-1 ALONE OR IFX-1 + PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PD-1- OR PD-L1-RESISTANT/REFRACTORY LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC CUTANEOUS SQUAMOU…*: *2020-000864-42 / IFX-1-P2.8*. InflaRx GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000864-42, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

394. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open, prospective, single-center study evaluating the efficacy and safety of 0.05% ingénol mebutate 500) in the treatment of basal cell carcinoma Study "PICABAS"*: *2017-004608-22 / 17-PP-21*. CHU de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004608-22, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

395. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimized photodynamic therapy for basal cell carcinoma*: *2016-002508-16 / 53897*. Department of Dermatology D92, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002508-16, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

396. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study of Induction Chemotherapy with weekly RAD001, Carboplatine and Paclitaxel in Unresectable or Inoperable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*: *2008-005702-39 / O08-1*. GERCOR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005702-39, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

397. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE I/II TRIAL OF ERLOTINIB, RADIATIONTHERAPY, AND CISPLATIN IN PATIENTS WITH COMPLETE RESECTED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK Ensayo Fase I/II de Erlotinib en combinación con radio…*: *2005-001506-29 / ML 18729*. Group of Clinical Investigation in Radiotherapy Oncology (GICOR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001506-29, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

398. 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*. CHRU De Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004338-13, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

399. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation Pharmacogenetics Blood Amendment 1; Revised Protocol 02 incorporating amendm…*: *2011-003128-11 / CA180-385*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003128-11, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

400. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IIa trial with PD-L1 IO103 vaccination with montanide in patients with basal cell carcinoma.*: *2018-002605-62 / BCC1801*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002605-62, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

401. 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*. The Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004085-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

402. EU-Clinical Trials Register 0000. *STREPTOZOTOCINE + MITOTANE IN THE TREATMENT OF ADRENO-CORTICAL CANCER PATIENTS PROGRESSED AFTER CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN CONTAINING SCHEME*: *2005-004354-27 / STM2005*. AZIENDA OSPEDALIERA S. LUIGI GONZAGA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004354-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

403. EU-Clinical Trials Register 0000. *Tazemetostat Rollover Study : An Open-Label, Rollover Study*: *2015-004984-35 / EZH-501*. Epizyme, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004984-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

404. EU-Clinical Trials Register 0000. *The CARACAS Study. Randomized phase 2 trial of cetuximab and avelumab or avelumab alone for unresectable, locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma progressed after at lea…*: *2018-000737-12 / CARACAS*. G.O.N.O. - GRUPPO ONCOLOGICO DEL NORD OVEST (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000737-12, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

405. EU-Clinical Trials Register 0000. *Tolerabililty of laser-assisted cisplatin+5-fluorouracil? an exploratory proof of concept study of topical combination chemotherapy for basal cell carcinoma*: *2018-000141-39 / 110118*. Merete Hædersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000141-39, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

406. 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*. Clinuvel Pharmaceuticals Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007015-89-SE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

407. 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*. TopoTarget A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001474-27-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

408. WHO ICTRP 2012. *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. - FD-BZK*: *EUCTR2007-004790-25-DE / FD-BZK*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004790-25-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

409. WHO ICTRP 2012. *Inhibition of the Hedgehog Pathway in Basal Cell*: *EUCTR2011-004305-24-AT / BCCItraconazole*. Med Uni Graz, Univ. Klinik Dermatologie,Abteilung für Allgemeine Dermatologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004305-24-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

410. WHO ICTRP 2012. *Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma of the Eyelid and Periocular Skin with methyl aminolevulinate*: *EUCTR2007-004085-41-GB / 2007-003-0401-*

OPH. The Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004085-41-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

411. 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*. Pantec Biosolutions AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022521-15-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

412. 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*. MedaPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002501-39-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

413. WHO ICTRP 2012. *Topical Diclofenac and Vitamin D3 to treat Basal Cell Carcinoma - VitaDi*: *EUCTR2010-022410-11-NL / 33606.068.10*. MUMC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022410-11-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

414. WHO ICTRP 2012. *Treatment of superficial basal cell carcinoma by three non-invasive modalities: EUCTR2007-002776-33-NL / 80-82310-98-08626*. Academic hospital Maastricht (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002776-33-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

415. 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*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023819-34-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

416. 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*. Maastricht University Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005809-77-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

417. WHO ICTRP 2014. *A Phase II, Open-Label, Safety, Efficacy and Pharmacodynamic Study of oral sonidegib in patients with Basal Cell Carcinoma and prior exposure to Hedgehog Pathway inhibitors*: *EUCTR2012-004113-13-BE / CLDE225XBE01T*. GZA vzw, GZA Ziekenhuizen, Sint-Augustinus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004113-13-BE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

418. WHO ICTRP 2014. *A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter trial of topically administered LDE225 cream to evaluate clearance of Basal Cell Carcinoma in adult patients with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome - ND*: *EUCTR2010-019856-30-IT / CLDE225B2307*. NOVARTIS FARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019856-30-IT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

419. 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*. ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003336-72-IT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

420. 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*. Laboratoire BIODERMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019788-12-BE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

421. WHO ICTRP 2014. *Superficially growing basal cell cancer's light activation treatment: comparing three light sensitising creams*: *EUCTR2014-002746-50-FI / Q272dnro47/2014*. Mari Salmivuori (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002746-50-FI, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

422. WHO ICTRP 2014. *To test whether the experimental drug GDC-0449 is safe*: *EUCTR2008-004945-27-BE / SHH4476g*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004945-27-BE,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

423. 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;SCC 01-02;5582;P30CA044579;NCI-2009-00019*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031681, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

424. WHO ICTRP 2015. *A Clinical Trial of Dermacorder for Detecting Malignant Skin Lesions*: *NCT01014819 / 2009-36*. Children's Hospital & Research Center Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

425. WHO ICTRP 2015. *A Phase 1 Study of BMS-833923 (XL139) in Subjects With Advanced or Metastatic Cancer*: *NCT00670189 / CA194-002*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00670189, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

426. 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 / EudraCT No: 2007-001961-14;WN07DE002*. University of Glasgow (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463359, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

427. WHO ICTRP 2015. *A Randomised Study Comparing Tissue Conservation in Conventional Versus Mohs' Surgery of Basal Cell Carcinoma*: *NCT00571363 / R&D Project ID: 2003DS10;2003DS10*. NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571363, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

428. WHO ICTRP 2015. *A Study of TAK-441 in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies*: *NCT01204073 / 2010-021311-17;C24002*. Millennium Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204073, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

429. WHO ICTRP 2015. *A Study of Vismodegib (GDC-0449) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01160250 / SHH4811g*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160250, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

430. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Effectiveness of Imiquimod 5% Cream for Basal Cell Carcinoma Recurrence*: *NCT00129519 / 1491-IMIQ*. Graceway Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00129519, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

431. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate Effectiveness of Imiquimod 5% Cream in Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00189241 / 1412-IMIQ*. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189241, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

432. WHO ICTRP 2015. *Acitretin in Preventing Skin Cancer in Patients at High Risk for Skin Cancer*: *NCT00644384 / P30CA015083;MC02C8;1153-98;CDR0000582327*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644384, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

433. WHO ICTRP 2015. *Aldara for the Treatment of Large and/or Multiple sBCC*: *NCT00189280 / 1475-IMIQ*. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189280, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

434. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089362, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

435. WHO ICTRP 2015. *Analysis of Melanocytes (Pigment Cells) in Sun-Exposed Skin*: *NCT00875381 / 07-002038*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875381, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

436. WHO ICTRP 2015. *Basal Cell Carcinoma Recurrence After Mohs Surgery*: *NCT00882791 / STU2538*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00882791, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

437. WHO ICTRP 2015. *Behavioral Change Communication (BCC) to Promote Physical Activity Among Females With Type 2 Diabetes Mellitus Attending Diabetic Clinic*: *NCT00690326 / Physical activity RCT*. Thiruvananthapuram Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00690326, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

438. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023959, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

439. WHO ICTRP 2015. *Celecoxib in Preventing Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT00023621 / CDR0000068817;UCSF-H473-16531-02B;NCI-P01-0190;UCSF-U19-CA81888-BC*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023621, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

440. WHO ICTRP 2015. *Cetuximab and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Colon Cancer or Head and Neck Cancer*: *NCT01637194 / NCI-2011-02971;IRB 06-043*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637194, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

441. WHO ICTRP 2015. *Checking Wether the m-ALA Cream Could Mark Correctly the Borders of BCC's Tumors*: *NCT00449358 / 1*. Assuta Hospital Systems (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449358, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

442. WHO ICTRP 2015. *Clinical Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype*: *NCT01370824 / MEC 112041 (35344.068.11)*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370824, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

443. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy*: *NCT01265472 / RMB455-CTIL*. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01265472, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

444. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma*: *NCT01212549 / 524270910*. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212549, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

445. WHO ICTRP 2015. *Curettage Versus Excision in Nodular and Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT00515970 / E.03.26007.1*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515970, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

446. WHO ICTRP 2015. *Cytodiagnosis of Basal Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Using Papanicolaou and May-grunwald-giemsa Stained Tissue Smear*: *NCT00218868 / EC-001*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218868, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

447. WHO ICTRP 2015. *Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer*: *NCT00007631 / 402*. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007631, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

448. WHO ICTRP 2015. *Development of a Nanosecond Pulsed Electric Field System to Treat Skin Cancer*: *NCT01463709 / 2011-049*. Children's Hospital & Research Center Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463709, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

449. WHO ICTRP 2015. *Distribution of Fortified Yoghurt in Senegal to Decrease Children's Anemia and Improve Milk Supply*: *NCT02079961 / EC CRP4 Senegal*. Agnes LePort (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079961, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

450. WHO ICTRP 2015. *Effect of the Subconscious on Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00374062 / 1253-017*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374062, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

451. WHO ICTRP 2015. *Er:YAG Ablative Fractional Laser Assisted-Photodynamic Therapy Versus Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02018679 / DAUDerma-02*. Dong-A University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02018679, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

452. 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;NCI-2012-02639*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00101348, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

453. 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;GI 0622;6980;P30CA068485;NCI-2009-00107*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397384, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

454. WHO ICTRP 2015. *Erlotinib in Treating Patients With Solid Tumors and Liver or Kidney Dysfunction*: *NCT00030498 / CALGB-60101;U10CA031946;CDR0000069170;NCI-2012-01868*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00030498, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

455. WHO ICTRP 2015. *Evaluating In Vivo OCT Imaging for Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01603810 / MTW001*. Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603810, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

456. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma With 6 Months Follow-up*: *NCT00988455 / zthr;pdt bcc 2*. Shahid Beheshti Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988455, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

457. WHO ICTRP 2015. *Eversion in Dermatologic Surgery: Is Cosmetic Appearance Improved?*: *NCT01770002 / 265161*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770002, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

458. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068497, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

459. WHO ICTRP 2015. *Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT00803907 / 0559/07*. University of Sao Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803907, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

460. WHO ICTRP 2015. *Imiquimod Cream in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00079300 / NCI-02-CC-0289;3M-1454-IMIQ;CDR0000355151*. National Naval Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079300, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

461. WHO ICTRP 2015. *Intralesional Cryosurgery for Basal Cell Carcinoma - a Feasibility Study*: *NCT01633515 / EMC-12-0032-CTIL*. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01633515, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

462. WHO ICTRP 2015. *Intron-A/Aldara Combination Therapy for Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT00581425 / OSP-24412;HSC-MS-06-0478*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581425, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

463. WHO ICTRP 2015. *IPI-926 Extension Protocol for Continuation of Treatment With IPI-926*: *NCT01609179 / IPI-926-09*. Infinity Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01609179, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

464. 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;11-12-411*. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507076, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

465. WHO ICTRP 2015. *Isotretinoin in Preventing Skin Cancer*: *NCT00025012 / NIAMS-91-AR-0161;NCI-91-C-0161;CDR0000076973*. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025012, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

466. 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*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155609, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

467. WHO ICTRP 2015. *Metvix PDT Versus Cryotherapy in Patients With Primary Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00469417 / PC T304/99*. Galderma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00469417, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

468. WHO ICTRP 2015. *Microarray Analysis of microRNA Expression in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01498250 / microRNA6*. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498250, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

469. WHO ICTRP 2015. *Mohs Versus Traditional Surgery - Basal-Cell Carcinomas (BCC)*: *NCT00699829 / P070158*. Hôpital Ambroise Paré (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699829, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

470. WHO ICTRP 2015. *Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo*: *NCT00574392 / 06-136*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574392, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

471. 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 in patients with nodular basal cell cancer .*: *EUCTR2012-002845-40-DE / SP848-nBCC-1104*. Spirig Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002845-40-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

472. WHO ICTRP 2015. *PDT With Metvix 160 mg/g Cream Versus PDT With Placebo Cream in Patients With Primary Nodular Basal Call Carcinoma*: *NCT00472043 / PC T308/00*. Galderma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472043, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

473. WHO ICTRP 2015. *Periocular Basal Cell Carcinoma (BCC): Permanent vs. Frozen Section Pathological Control*: *NCT00663650 / 01*. Queen's University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663650, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

474. WHO ICTRP 2015. *Photochemical Tissue Bonding*: *NCT00586040 / 2006p001528*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00586040, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

475. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00002963 / RPCI-DS-92-42;NCI-V97-1191;DS 92-42*. Roswell Park Cancer Institute

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002963, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

476. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer*: *NCT00017485 / P30CA016056;RPCI-DS-95-34;NCI-G01-1953;CDR0000068696*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017485, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

477. 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 / PC T307/00*. Galderma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472108, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

478. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy Using Aminolevulinic Acid in Treating Patients With Skin Cancer*: *NCT00747903 / DUSA-PDT-BCC-06;CDR0000613601*. Laser and Skin Surgery Center of New York (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747903, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

479. WHO ICTRP 2015. *Photodynamic Therapy Using Methyl-5-Aminolevulinate Hydrochloride Cream in Determining Pain Threshold in Patients With Skin Cancer*: *NCT01292668 / NCI-2010-02319;I 175410*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292668, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

480. WHO ICTRP 2015. *Post-occlusive Reactive Hyperemia and Basal-cell Carcinoma*: *NCT01455363 / IC 2011-01*. Institut Curie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455363, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

481. WHO ICTRP 2015. *Pulsed Dye Laser in Treating Superficial Basal Cell Carcinomas*: *NCT02125669 / FF57/2012*. Hautklinik Darmstadt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125669, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

482. WHO ICTRP 2015. *Rates of Positive Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Re-excisions*: *NCT01403480 / 0064-11-RMB-CTIL*. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403480, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

483. WHO ICTRP 2015. *Recurrence Rate and Esthetic Outcome After Excision of Basal Cell Carcinomas Excluded From Trial NCT00515970*: *NCT00639652 / 16/2008BO2*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00639652, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

484. 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*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00204555, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

485. WHO ICTRP 2015. *Short Term Effects of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT01015898 / pdt1*. Shahid Beheshti Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015898, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

486. WHO ICTRP 2015. *Study evaluating the interest of Vismodegib before surgery in the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2013-004338-13-FR / 2013_36*. CHRU De Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004338-13-FR, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

487. 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*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108134, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

488. 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*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108121, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

489. WHO ICTRP 2015. *Superficial Basal Cell Carcinoma Treatment With Topical Photodynamic Therapy With Fractionated 5-aminolevulinic Acid 20% Versus Two Stage Methylaminolevulinate*: *NCT01491711 / NL38127*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491711, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

490. WHO ICTRP 2015. *Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for primary and recurrent basal cell carcinoma of the face*: *ISRCTN65009900 / OG 99-030*. The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) (The Netherlands) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65009900, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

491. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089180, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

492. 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*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005660, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

493. WHO ICTRP 2015. *The Role of Melanocyte in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02576769 / BCC1*. Universidad Autonoma de San Luis Potosí (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576769, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

494. WHO ICTRP 2015. *To Determine the Maximum Tolerated Dose Level (MTD) of PEP005 Topical Gel in Patients With sBCC*: *NCT00432185 / PEP005-009*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432185,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

495. 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*. Queen's Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00066872, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

496. WHO ICTRP 2015. *Topical Vitamin D3, Diclofenac or a Combination of Both to Treat Basal Cell Carcinoma*: *NCT01358045 / MEC 10-2-088*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358045, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

497. WHO ICTRP 2015. *Treatment of Primary Basal Cell Carcinomas of the Skin With Combination of Topical Imiquimod and Cryosurgery*: *NCT01212562 / 75090409*. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212562, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

498. WHO ICTRP 2015. *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*. QLT Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049959, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

499. WHO ICTRP 2015. *Ultrasound Biomicroscopy - Apoptosis*: *NCT00188370 / UHN REB 01-0508-C*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00188370, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

500. WHO ICTRP 2015. *Use of an SPF30 Sunscreen and an After-sun-lotion in Skin Cancer Risk Patients*: *NCT00555633 / 16-015 ex 04/05*. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555633, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

501. WHO ICTRP 2015. *Video-Based Treatment Options for Basal Cell Carcinoma*: *NCT02158650 / DCOR-BCC;IRB00074984 (VA IRB number);IRB00058881*. Emory

University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158650, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

502. WHO ICTRP 2016. *A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients*: *NCT02009397 / BCC-MEL-11-02 (Ipi2)*. James Graham Brown Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009397, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

503. WHO ICTRP 2016. *A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients*: *NCT01638676 / BCC-MEL-11-03*. James Graham Brown Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638676, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

504. WHO ICTRP 2016. *A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein in Combination With Ionizing Radiation for Treatment of Stage IV Melanoma*: *NCT01888081 / BCC-MEL-13*. Angimmune LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888081, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

505. WHO ICTRP 2016. *An East Asian Study of LDE225*: *NCT01208831 / CLDE225X1101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01208831, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

506. WHO ICTRP 2016. *Debio 1143 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patient With Advanced Solid Malignancies*: *NCT01930292 / 2012-003676-40;Debio 1143-103*. Debiopharm International SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930292, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

507. WHO ICTRP 2016. *Debulking Effect of Curretage on Basal Cell Carcinomas - a Histological Assessment.*: *NCT00237107 / EC-003*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237107, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

508. WHO ICTRP 2016. *Effect of Behavior Change Communication About Improved Micronutrient Intake on Nutritional Status and Academic Performance of School Age Children in Meskan District, Gurage Zone, South Ethiopia*: *NCT02956941 / 4086/2016;4088/08*. Jimma University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956941, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

509. WHO ICTRP 2016. *Impact of Behavior Change Communications and Market-based Approach to Delivering Micronutrient Powders on Stunting, Infant Feeding Practices and Anemia in Bangladesh*: *NCT01678716 / IFPRI-107033;AED ARTS/IFPRI-S-01*. International Food Policy Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678716, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

510. WHO ICTRP 2016. *Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox*: *NCT02009384 / BCC-MEL-11-01*. James Graham Brown Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009384, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

511. WHO ICTRP 2016. *Konventionel vs. fraktioneret CO2 laser-assisteret fotodynamisk terapi af*: *EUCTR2010-020179-22-DK / 14042010*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020179-22-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

512. 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*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903239, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

513. WHO ICTRP 2016. *Mikroperfusions-Pilotstudie zur Korrelation von Schmerzreaktion und neurogener Entzündung bei photodynamischer Therapie superfizieller Basaliome*: *EUCTR2005-006136-29-AT / PDT-sBCC-MP-V1.0*. Peter Wolf MD, Department of Dermatology, Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006136-29-AT, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

514. WHO ICTRP 2016. *One-stop-shop Study for Treatment of Basal Cell Carcinoma Using Reflectance Confocal Microscopy*: *NCT02285790 / B-OSS 2014_244*. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285790, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

515. WHO ICTRP 2016. *Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers*: *NCT02666833 / 2015P002339*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666833, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

516. WHO ICTRP 2016. *Optimized photodynamic therapy for skin cancer*: *EUCTR2016-002508-16-DK / 53897*. Department of Dermatology D92, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002508-16-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

517. 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*. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325688, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

518. WHO ICTRP 2016. *Phase II/III study to investigate the efficacy of 5-aminolaevulinic acid -based photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease, actinic keratoses and study the effect of dose fractionation for superficial basal cell carcinomas*: *ISRCTN93864182 / N0436118001*. Department of Health (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN93864182, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

519. 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;CASE 2614;P30CA043703;CASE2614*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258243, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

520. WHO ICTRP 2016. *Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold*: *NCT02059252 / SML001/13*. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059252, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

521. WHO ICTRP 2016. *Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients*: *NCT02143050 / BCC-MEL-14-01*. James Graham Brown Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143050, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

522. WHO ICTRP 2016. *Study of Electronic Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell Carcinoma*: *NCT02939027 / BCCBrachy*. Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939027, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

523. WHO ICTRP 2016. *Topical Green Tea Ointment in Treatment of Superficial Skin Cancer*: *NCT02029352 / NL47392.068.13*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029352, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

524. WHO ICTRP 2016. *Topical Sirolimus in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome and in Healthy Participants*: *NCT00433485 / YALE-HIC-26866;CDR0000522464*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00433485, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

525. WHO ICTRP 2016. *Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol(r) (Poly-ICLC)*: *NCT01984892 / BB-43984;GCO 13-1687*. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984892, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

526. WHO ICTRP 2017. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT00833417 / GO01541;SHH4476g*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833417, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

527. WHO ICTRP 2017. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vismodegib (GDC-0449) in Operable Basal Cell Carcinoma*: *NCT01201915 / GS01354;SHH4812g*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01201915, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

528. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *EUCTR2011-000195-34-SE / MO25616*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000195-34-SE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

529. WHO ICTRP 2017. *A Study of Vismodegib With Surgery in Participants With Previously Untreated Basal Cell Carcinoma*: *NCT01898598 / ML28726*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898598, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

530. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959647, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

531. WHO ICTRP 2017. *Absorbable Suture Versus Tissue Glue to Repair Defects Following Mohs Surgery*: *NCT01298167 / 1101007845*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01298167, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

532. WHO ICTRP 2017. *An Analysis of Treatment Patterns and Outcomes for Basal Cell Carcinoma (BCC) Cancer Participants*: *NCT02100111 / MO28682*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100111, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

533. 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*. Genentech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604252, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

534. 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;NCI-2009-00256*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00492089, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

535. 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*. Department of Dermatology, Zealand University Hospital, Roskilde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000746-22-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

536. 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*. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13003625, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

537. WHO ICTRP 2017. *Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer*: *NCT00836342 / 2008-P-002240*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836342, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

538. WHO ICTRP 2017. *Cure Rates of Superficial Basal Cell Carcinoma (BCC) EDC*: *NCT00994240 / PRMC_CO08303;H-2007-0252*. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00994240, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

539. WHO ICTRP 2017. *DMSO-PDT of BCC - A 6 Year Follow up*: *NCT00218829 / EC-002*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218829, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

540. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety Trial of Topical Resiquimod Gel (0.06%) in Patients With Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT01808950 / SP848-nBCC-1104*. Spirig Pharma Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808950, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

541. WHO ICTRP 2017. *Efficacy, Safety and Tolerability of Topically Applied LDE225 Cream in Adult Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*: *NCT03070691 / CLDE225B2307*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070691, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

542. WHO ICTRP 2017. *EktoTherix(tm) Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds*: *NCT02409628 / EKT01*. Neotherix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409628, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

543. WHO ICTRP 2017. *Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC*: *NCT01016899 / CTPR-0002.* Xoft, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01016899, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

544. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of Efficacy of Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT00985829 / pdt bcc1*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985829, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

545. WHO ICTRP 2017. *Impact evaluation of an integrated poultry value chain and nutrition intervention (SE LEVER) in Burkina Faso*: *ISRCTN16686478 / OPP1149709*. IFPRI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16686478, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

546. WHO ICTRP 2017. *International study assessing two different vismodegib regiments in people with multiple basal cell carcinomas.*: *EUCTR2012-003305-10-AT / MO28295*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003305-10-AT, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

547. WHO ICTRP 2017. *Investigation of the Safety and Tolerability of BSCT (Anti-nf-P2X7) 10% Ointment*: *NCT02587819 / Protocol BSCT-001*. Biosceptre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587819, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

548. WHO ICTRP 2017. *New Versus Approved Methyl-aminolevulinate Photodynamic Therapy (MAL-PDT) Regime in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01482104 / 2011-004797-28;EC-004*. Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01482104, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

549. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study to Evaluate Clearance of Superficial Basal Cell Carcinoma After Use of Imiquimod 5% Cream*: *NCT00189306 / 1413-IMIQ*. Graceway Pharmaceuticals, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189306, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

550. WHO ICTRP 2017. *Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment*: *NCT00540566 / NIH-LAMPP-1996-200*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540566, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

551. WHO ICTRP 2017. *Optimizing Photodynamic Therapy of Cutaneous Neoplastic Diseases Via Structured Illumination and Real-time Dosimetry.*: *NCT00784108 / NIH-LAMMP-2008-6439*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784108, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

552. WHO ICTRP 2017. *Pilot LDE225 in Locally Advanced or Metastatic BCC + Previously Tx Non-LDE225 Smoothened Inhibitors*: *NCT01529450 / SU-09022011-8371;21759;SKIN0009*. Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529450, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

553. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00578214 / 07-000848*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578214, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

554. WHO ICTRP 2017. *Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery*: *NCT02321982 / D15025*. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321982, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

555. WHO ICTRP 2017. *Serum Concentration of Lidocaine After Local Injection During Mohs Micrographic Surgery*: *NCT00793169 / MA-stu1404*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793169, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

556. WHO ICTRP 2017. *Set-back Suture Versus Traditional Vertical Mattress Suture*: *NCT01773447 / 247354*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773447, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

557. WHO ICTRP 2017. *The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection*: *NCT00765193 / 19-175 ex 07/08*. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

558. 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*. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-PRNRC-13003628, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

559. WHO ICTRP 2017. *Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Chest and Back*: *NCT00783965 / 5R01CA109584-05;U19CA081888;CDR0000618240*. Children's Hospital & Research Center Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783965, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

560. WHO ICTRP 2017. *Treatment of Nodular Basal Cell Carcinoma (BCC) With Imiquimod 5% Cream After Curettage*: *NCT00314756 / BG04-484*. Wake Forest University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314756, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

561. WHO ICTRP 2017. *TURBt With Adjuvant Cryoablation to Treat Bladder Cancer*: *NCT02760953 / SENSCURE-2015-BCC*. Huashan Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760953, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

562. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib for Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT01543581 / 5110325*. Abel Torres, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543581, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

563. WHO ICTRP 2017. *Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT01631331 / NCI-2012-01055;SKIN0012;IRB-24313*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631331, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

564. WHO ICTRP 2018. *A randomised controlled trial of excisional surgery versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma*: *ISRCTN48755084 / 2004-004506-24;NCT00066872;1066*. University of Nottingham (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN48755084, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

565. WHO ICTRP 2018. *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)*: *EUCTR2005-004262-16-GB / PDTMohs05*. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004262-16-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

566. WHO ICTRP 2018. *Can community health worker home visiting improve care seeking and health service use in fragile states such as Afghanistan? A population based intervention study*: *ACTRN12618000609257 / Nil known*. UNICEF (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000609257, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

567. WHO ICTRP 2018. *Changes of body compositions after levosimendan treatment in patients with advanced heart failure*: *EUCTR2018-001623-39-AT / Levo1010*. Verein zur

Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Arteriosklerose, Thrombose und vaskulären Biologie (ATVB) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001623-39-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

568. WHO ICTRP 2018. *Effect of oral nicotinamide on skin cancer incidence and actinic keratoses in kidney, liver, heart and lung transplant recipients: a randomised controlled Phase 3 trial*: *ACTRN12617000599370 / Nil known*. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000599370, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

569. WHO ICTRP 2018. *Efficacy of curettage and co2 laser in treatment of basal cell carcinoma*: *IRCT201105076403N1*. Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105076403N1, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

570. WHO ICTRP 2018. *Mohs micrographic surgery (MMS) in Hong Kong for the treatment of periocular basal cell carcinoma (BCC) through a multidisciplinary approach*: *ACTRN12618000114246 / CUHK Project code: 2041356;Joint CUHK-NTEC CREC Research Approval: CRE-2007.467*. The Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000114246, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

571. WHO ICTRP 2018. *MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF VISMODEGIB AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OR LOCALLY ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA NOT AMENABLE TO RADICAL SURGERY*: *EUCTR2015-004543-40-IT / ONC-2015-001/ML29968.* IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004543-40-IT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

572. WHO ICTRP 2018. *Outcome of staged surgical excision with intraoperative histopathologic evaluation for treatment of high risk basal cell carcinoma*: *IRCT201412196403N5*. Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201412196403N5, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

573. WHO ICTRP 2018. *Phase II Study of Simvastatin for Relapsed/Refractory Myeloma*: *NCT01332617 / BCC-HEM-10-001*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332617, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

574. WHO ICTRP 2018. *Pre and Post Treatment Metabolomic Analysis of Leukemia: A Translational Clinical Trial of the Brown Cancer Center*: *NCT02193100 / BCC-BMT-13 Leuk Metabolomics*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193100, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

575. WHO ICTRP 2018. *Pre-operative Vismodegib for Basal Cell Carcinoma surrounding the eye*: *ACTRN12618001351202 / None*. Royal Adelaide Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001351202, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

576. WHO ICTRP 2018. *Reducing inappropriate catheterisation to prevent catheter-associated urinary tract infection through a hospital-wide, bundled catheter care approach: a non-randomised, controlled intervention study*: *ACTRN12617000090314 / Nil*. Hunter New England Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000090314, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

577. WHO ICTRP 2018. *Superpulsed CO2 laser with intraoperative pathologic assessment for treatment of periorbital basal cell carcinoma involving eyelash line*: *IRCT201404036403N4*. Kermanshah University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201404036403N4, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

578. WHO ICTRP 2018. *The effect of interferon alpha 2b on the treatment of basal cells cancer*: *IRCT2017093017756N30*. Vice-chancellery for Research and Technology, Mashhad University of Medicla Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017093017756N30, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

579. WHO ICTRP 2018. *The effect of laser alone and with cryotherapy in treating superficial basal cell carcinoma*: *IRCT2017030732933N1*. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017030732933N1, abgerufen

am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

580. WHO ICTRP 2018. *The effect of prenatal food supplementation on child growth in northern Bangladesh*: *ISRCTN97447076 / N/A*. James Cook University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97447076, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

581. WHO ICTRP 2018. *Treatment of skin cancer using ablative fractional laser and ingenol mebutate.*: *EUCTR2017-002843-14-DK / 0407*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002843-14-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

582. WHO ICTRP 2018. *Trial of Sirolimus cream to prevent skin cancers in organ transplant recipients.*: *ACTRN12618001961235 / Nil known*. University of Queensland Diamantina Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001961235, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

583. WHO ICTRP 2019. *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*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000063-10-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

584. WHO ICTRP 2019. *A Phase IIa Study to assess the Efficacy and Safety of ASN-002 alone and in combination with chemotherapy in adult participants with Low-Risk Basal Cell Carcinomas*: *ACTRN12619001298101 / SP-002*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001298101, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

585. WHO ICTRP 2019. *A trial comparing Metvix(r) photodynamic therapy followed by Mohs micrographic surgery against Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma*: *ISRCTN03814856 / 2005-004262-16;N/A*. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN03814856, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

586. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness of unconditional Cash transfers and mobile behaviour change communications to reduce child under nutrition in rural Bangladesh*: *ACTRN12618001975280 / APP1120507*. The University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001975280, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

587. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and safety of LDE225 in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma*: *EUCTR2010-022629-14-NL / CLDE225A2201;NCT01327053;2010-022629-14-DE*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022629-14-NL, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

588. WHO ICTRP 2019. *Electrochemotherapy compaired with radiotherapy for the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2016-002255-25-DK / CU1624*. Department of Oncology, Herlev Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002255-25-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

589. WHO ICTRP 2019. *Endoscopic findings detected using narrow-band imaging to distinguish between basal cell hyperplasia and squamous cell carcinoma of the pharynx*: *JPRN-UMIN000010926*. National Cancer Center East (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010926, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

590. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of a responsive feeding and stimulation intervention*: *ISRCTN17580242 / ICDDR,B #2008-010*. International Centre for Diarrhoeal Diseases Research (Bangladesh) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17580242, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

591. WHO ICTRP 2019. *Expression of S100 protein family in skin tumors*: *JPRN-UMIN000008716*. Department of Environmental Immuno-Dermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008716, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

592. WHO ICTRP 2019. *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*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005769-12-GB, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

593. WHO ICTRP 2019. *Intraoperative use of spectroscopic detection of protoporphyrin IX from oral 5-aminolevulinic acid on malignant skin tumors during Mohs surgery*: *JPRN-UMIN000017234*. Hokkaido University Graduate School of Medicine Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017234, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

594. WHO ICTRP 2019. *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*. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003241-42-DE, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

595. WHO ICTRP 2019. *Optimizing the concentration of a cancer-treating drug (bleomycin) in patients undergoing electrochemotherapy*: *ISRCTN74054653 / Nil known;Nil known;Nil known*. Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery University Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74054653, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

596. WHO ICTRP 2019. *The Poriborton : Change trial: Household Air Pollution and Perinatal and early Neonatal mortality.*: *ACTRN12618001214224 / None*. The University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001214224, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

597. WHO ICTRP 2019. *Three non-invasive treatment options of superficial basal cell carcinoma*: *ISRCTN79701845 / 2007-002776-33*. The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN79701845, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

598. WHO ICTRP 2019. *Utility of the skin cancer quality of life impact tool (SCQOLIT)*: *ISRCTN15839666 / NCT02580916;20564*. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15839666, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

599. WHO ICTRP 2019. *Vismodegib concentration in basal cell carcinoma after laser and vismodegib solution*: *EUCTR2019-002545-38-DK / 68943*. Bispebjerg Hospital, Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002545-38-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

600. WHO ICTRP 2020. *18F-FPPRGD2 PET/CT or PET/MRI in Predicting Early Response in Patients With Cancer Receiving Anti-Angiogenesis Therapy*: *NCT01806675 / NCI-2013-00535;IRB-25970;VARIMG0002;IRB-25970*. Sanjiv Sam Gambhir (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806675, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

601. WHO ICTRP 2020. *A Dose Finding and Safety Study of Oral LEQ506 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT01106508 / 2009-017969-30;CLEQ506X2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106508, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

602. WHO ICTRP 2020. *A Feasibility Study Using Four-Dimensional CT Imaging for Primary Lung Cancer*: *NCT01500876 / BCC-RAD-11-02*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500876, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

603. WHO ICTRP 2020. *A Non-Interventional Pilot Study to Explore the Skin Microbes in Skin Cancer*: *NCT04099446 / ProgenaBiome-003*. ProgenaBiome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099446, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

604. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1 Study of ZSP1602 in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT03734913 / ZSP1602-16-01*. Guangdong Zhongsheng Pharmaceutical Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734913, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

605. WHO ICTRP 2020. *A phase I study of the Dz13 drug targeting the c-Jun gene in subjects with skin cance (nodular Basal Cell Carcinoma).*: *ACTRN12610000162011 / nil*. University of New South Wales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000162011, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

606. WHO ICTRP 2020. *A Phase I Study of Intraperitoneal Hyperthermic Docetaxel*: *NCT00474669 / BCC-GYN-07-001*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474669, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

607. WHO ICTRP 2020. *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 / NIL*. Ascend Biopharmaceutical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001017516, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

608. WHO ICTRP 2020. *A phase II, open-label study improving compliance and time of treatment after obtaining complete response through a tailored schedule of sonidegib in locally advanced basal cell carcinomas - the SONIBEC trial*: *EUCTR2020-002613-17-IT / SONIBEC*. G.O.N.O. - GRUPPO ONCOLOGICO DEL NORD OVEST (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002613-17-IT, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

609. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01327053 / 2010-022629-14;CLDE225A2201*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327053, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

610. WHO ICTRP 2020. *A Pilot Randomised Controlled Pilot Study to Assess the Efficacy of Photodynamic Therapy vs. Radiotherapy for Superficial Skin Cancer.*: *ACTRN12615001061527 / Nil known*. St Vincent's Hospital, Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001061527, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

611. WHO ICTRP 2020. *A randomised controlled trial of excisional surgery versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma.*:

ACTRN12611001083987 / Cochrane Skin Group Trial No 18;ISRCTN48755084;Eudract No. 2004-004506-24;Meta-register: NCT00066872 (Clinical trials.gov);1066 (UKRCN). University of Nottingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001083987, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

612. WHO ICTRP 2020. *A Study of IO103 in Montanide Adjuvant for Basal Cell Carcinoma*: *NCT03714529 / BCC1801*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714529, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

613. WHO ICTRP 2020. *A Study of the Efficacy and Safety of ASN-002 in Adult Patients With Low-risk Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02550678 / ASN-002-001*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02550678, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

614. WHO ICTRP 2020. *A Study of XmAb(r)20717 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03517488 / DUET-2;XmAb20717-01*. Xencor, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517488, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

615. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge(r)) in Participants With Advanced Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02371967 / ML29507*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371967, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

616. WHO ICTRP 2020. *A Study Using Radiation Therapy and Temozolomide to Treat Glioblastoma in Patients Over 70*: *NCT01985087 / BCC-NEU-13 GB70*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985087, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

617. WHO ICTRP 2020. *A Window of Opportunity Trial of Intratumoral Injection of Copaxone(r) in Patients With Percutaneously Accessible Tumors*: *NCT03982212 / IIT-2018-Copax-HN*. University of Kansas Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982212, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

618. WHO ICTRP 2020. *Accelerated Hypofractionated Radiotherapy (AHF-RT) for the Treatment of Breast Cancer*: *NCT01278212 / BCC-AHF-RT-10;10.0584.* University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278212, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

619. WHO ICTRP 2020. *ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS*: *NCT03822988 / PSS-2018/PADAONCODERM*. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822988, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

620. WHO ICTRP 2020. *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;MC13C2*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123511, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

621. WHO ICTRP 2020. *Action Against Malnutrition Through Agriculture (AAMA) Plus MNP Study*: *NCT01488305 / MNP impact study;09-000076- AT*. Helen Keller International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488305, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

622. WHO ICTRP 2020. *Adherence Rate of Monthly Bubble Package Among Patients Prescribed Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Survivors*: *NCT01694225 / BCC-BRE-12-Adherence*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694225, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

623. WHO ICTRP 2020. *An Assessment of the Ability of Fentanyl Citrate Nasal Spray to Manage Breakthrough Pain in Cancer Patients.*: *NCT01839552 / BCC-CA-12*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01839552, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

624. WHO ICTRP 2020. *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*. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296970, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

625. WHO ICTRP 2020. *An open-label study using the MedPulser Elektroporation System to treat cutaneous & subcutaneous foci of cancer*: *EUCTR2005-000402-32-GB / EU-CCBE-2003*. Genetronics Biomedical Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000402-32-GB, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

626. WHO ICTRP 2020. *An Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistently Developing Basal Cell Carcinomas in Patients With Non-Gorlin High Frequency BCC*: *NCT04155190 / Pelle-926-203*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04155190, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

627. WHO ICTRP 2020. *Arsenic Trioxide and Itraconazole in Treating Patients With Advanced Basal Cell Cancer*: *NCT02699723 / NCI-2016-00180;SKIN0033;IRB-35488*. Jean Yuh Tang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02699723, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

628. WHO ICTRP 2020. *Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma*: *NCT01791894 / SKIN0015;IRB-26400*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791894, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

629. WHO ICTRP 2020. *Assessment of the Clinic-pathological Correlation of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02825511 / CHUBX 2014/18*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825511, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

630. WHO ICTRP 2020. *Basal Cell Carcinomas Treated With Ablative Fractional Laser and Ingenol Mebutate*: *NCT03569345 / EudraCT-nr: 2017-002843-14*. Merete Haedersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569345,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

631. WHO ICTRP 2020. *Blue vs Red Light During Levulan Based Photodynamic Therapy in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome*: *NCT02157623 / CASE 2614*. Edward Maytin, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157623, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

632. WHO ICTRP 2020. *Calcium electroporation for treatment of skin cancer*: *EUCTR2019-002730-36-DK / CaEP68962*. Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002730-36-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

633. WHO ICTRP 2020. *CivaDerm(TM) Surface Therapy Pilot Study*: *NCT04480645 / CT008*. CivaTech Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480645, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

634. WHO ICTRP 2020. *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*. PellePharm, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02828111, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

635. WHO ICTRP 2020. *Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed, Non-metastatic Desmoplastic Medulloblastoma*: *NCT02017964 / NCI-2013-02379;ACNS1221;COG-ACNS1221;s15-00476;ACNS1221;ACNS1221;U10CA180886;U10CA098543;ACNS1221*. Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02017964, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

636. WHO ICTRP 2020. *Confocal Microscopy Evaluation of Margin Clearance in Basal Cell Carcinomas in Mohs Surgery*: *NCT03610620 / 212591*. Julie Dawson (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610620, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

637. WHO ICTRP 2020. *Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo.*: *NCT00601185 / NIH R01 EB0027-15;R44 CA093106-02c;06-009*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601185, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

638. WHO ICTRP 2020. *CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial*: *NCT00847912 / 562*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847912, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

639. WHO ICTRP 2020. *Diagnosing Melanoma, Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Using the Spectra-Scope*: *NCT03069846 / Speclipse-2016-10*. Sung Hyun Pyun (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069846, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

640. WHO ICTRP 2020. *Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology*: *NCT01540695 / UPCC 25911*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540695, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

641. WHO ICTRP 2020. *Dose Finding and Safety of Oral LDE225 in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT00880308 / 2008-005603-26;CLDE225X2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880308, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

642. WHO ICTRP 2020. *Dose-Ranging Clinical Trial of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma*: *NCT00604890 / CTL0108*. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00604890, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

643. WHO ICTRP 2020. *Early Detection of Skin Cancer With Sensor Technology*: *NCT02668614 / HSREB 107218*. Lawson Health Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668614, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

644. WHO ICTRP 2020. *Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on nonmelanoma skin cancer incidence and actinic keratoses in renal transplant recipients: a randomised controlled trial*: *ACTRN12612000628842 / Nil*. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000628842, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

645. WHO ICTRP 2020. *Effectiveness of Narrow Margins in Patients With Low-Risk Basal Cell Carcinoma Undergoing Surgery*: *NCT02579551 / NCI-2015-01624;11D.479.* Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579551, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

646. WHO ICTRP 2020. *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*. Aga Khan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299218, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

647. WHO ICTRP 2020. *Effects of Basic Carbohydrate Counting Versus Standard Outpatient Nutritional Education in Type 2 Diabetes*: *NCT03623139 / H-18014918*. Steno Diabetes Center Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623139, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

648. WHO ICTRP 2020. *Effects of Folfirinox and Stereotactic Body Radiation Therapy for Advanced Pancreatic Cancer*: *NCT02128100 / IRB # 14.0XXX;BCC-RAD-13.* University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128100, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

649. WHO ICTRP 2020. *Efficiency of Presurgical Basal Cell Carcinoma Margin Mapping*: *NCT03420846 / 1202*. Michelson Diagnostics Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420846, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

650. WHO ICTRP 2020. *Electrochemotherapy in basal cell carcinoma*: *ISRCTN14633165 / 03/2006*. Veneto Institute of Oncology IOv-IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14633165, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

651. WHO ICTRP 2020. *Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2010-019260-37-IE / CCRC_2010/001*. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019260-37-IE, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

652. WHO ICTRP 2020. *Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma*: *NCT02131805 / 14-001*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131805, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

653. WHO ICTRP 2020. *Elucid Labs AIDA(tm) - Labelled Image Acquisition Protocol*: *NCT03621462 / AIDA-PRO-001*. Elucid Labs Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621462, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

654. WHO ICTRP 2020. *EPR Tumor Oximetry With CE India Ink*: *NCT03321903 / P01CA190193;29880 D17008*. Philip Schaner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321903, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

655. WHO ICTRP 2020. *Evaluating Bundling of Nutrition-specific Interventions*: *NCT02768181 / PR-14124*. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768181, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

656. WHO ICTRP 2020. *Evaluating Structural and Functional Changes of Brain by fMRI and DTI in Patients With Intracranial Germ Cell Tumors*: *NCT03771625 / 2018-GEMF-1073*. Beijing Neurosurgical Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03771625, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

657. WHO ICTRP 2020. *Evaluation of the therapeutic efficacy of injectable 5FU solution for basal cell carcinoma in patients referred to Loghman Hakim and Shohada-e Tajrish hospitals between 2020 and 2021*: *IRCT20200205046380N2*. Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200205046380N2, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

658. WHO ICTRP 2020. *Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition*: *NCT03050268 / SJFAMILY*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050268, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

659. WHO ICTRP 2020. *Fast Track Diagnosis of Skin Cancer by Advanced Imaging*: *NCT04229277 / H-19036900*. University Hospital Bispebjerg and Frederiksberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04229277, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

660. WHO ICTRP 2020. *Fondaparinux for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)*: *NCT00673439 / BCC-NON-07-001;07.0100*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673439, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

661. WHO ICTRP 2020. *French National Database of Rare Dermatological Cancers*: *NCT03210935 / NI_2014_60*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210935, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

662. WHO ICTRP 2020. *Growth of skin cancers around the eye - the impact of waiting time for elective surgery.*: *ACTRN12610000542099 / Nil*. Stephen Ng (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000542099, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

663. WHO ICTRP 2020. *Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy*: *NCT01980264 / 200903064D*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980264, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

664. WHO ICTRP 2020. *Identification of Psychosocial Factors Associated With Diagnostic Delay in Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT04124796 / CHUBX 2018/16*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124796, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

665. WHO ICTRP 2020. *Impact Evaluation of WFP's Fresh Food Voucher Pilot Programme in Ethiopia*: *NCT03590717 / 699013*. International Food Policy Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590717, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

666. WHO ICTRP 2020. *Imvamune Vaccine for the Treatment of Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT04410874 / 2020-4599*. Ivan Litvinov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410874, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

667. WHO ICTRP 2020. *Integrated photomedical treatment of skin tumor-associated hereditary dermatoses*: *ChiCTR2000036170*. Shanghai Dermatology Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036170, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

668. WHO ICTRP 2020. *Intraoperative Detection of Residual BCC by Fast Raman*: *NCT03482622 / 18003*. University of Nottingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482622, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

669. WHO ICTRP 2020. *Intraoperative Margin Assessment During Mohs Surgery*: *NCT02750033 / CR-16-049*. Seton Healthcare Family (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750033, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

670. WHO ICTRP 2020. *Intratumoral Administration of Daromun in Non-melanoma Skin Cancer Patients*: *NCT04362722 / PH-L19IL2TNFNMSC-04/19*. Philogen S.p.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362722, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

671. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Vivosight system for diagnosis and assistance in the management of cutaneous basal cell carcinoma (BCC)*: *ACTRN12614000751673 / Nil*.

Melanoma Institute of Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000751673, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

672. WHO ICTRP 2020. *Laser Assisted Drug Delivery in the Treatment of Superficial Non Melanoma Skin Cancer: a Randomized Controlled Trial*: *NCT03012009 / EC/2014/0735*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012009, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

673. WHO ICTRP 2020. *Laser Immunotherapy With and Without Topical Anti-PD1 in Basal Cell Carcinomas*: *NCT04570683 / Eudra-CT: 2019-003310-14*. Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570683, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

674. WHO ICTRP 2020. *Laser-assisted immunotherapy in the treatment of basal cell skin cancer*: *EUCTR2019-003310-14-DK / SHO20190708*. Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003310-14-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

675. WHO ICTRP 2020. *Local authority research systems: identifying the capacity and infrastructure needs of Birmingham City Council*: *ISRCTN18341355 / Nil known;Nil known;1.0*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18341355, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

676. WHO ICTRP 2020. *Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02662244 / 160062*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662244, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

677. WHO ICTRP 2020. *Metabolomic Analysis of Lung Cancer*: *NCT00263731 / BCC-LUN-05-002;523.05.* University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00263731, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

678. WHO ICTRP 2020. *Molecular Characterization of Cutaneous Tumors*: *NCT03092830 / 0515-15-RMC*. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092830, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

679. WHO ICTRP 2020. *Morbidity After Diagnosis and Treatment of Breast Cancer Patients*: *NCT00027118 / 02-CC-0045;020045*. National Institutes of Health Clinical Center (CC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027118, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

680. WHO ICTRP 2020. *Nambour Community-based Skin Cancer Prevention Trial*: *ACTRN12610000086066 / Nil known*. Prof Adele Green (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000086066, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

681. WHO ICTRP 2020. *National Dermatology Radiation Oncology Registry: A multi-site Registry recording clinical observations of patients referred for radiotherapy for the management of skin cancers and inflammatory skin diseases*: *ACTRN12618000627257 / NIl*. Genesis Cancer Care and Specialist Connect Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000627257, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

682. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Vismodegib in Patients With Large and/or Recurrent Resectable Basal Cell Carcinoma*: *NCT03035188 / ADO-EP02 (ML29328)*. SRH Wald-Klinikum Gera GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035188, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

683. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant-Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Advanced Basal Cell Carcinoma of H&N*: *NCT04323202 / CASE10319*. Brian Gastman (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04323202, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

684. WHO ICTRP 2020. *Nivolumab Alone or Plus Ipilimumab for Patients With Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT03521830 / IRB00166274;CA209-8DP;J1866*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521830, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

685. WHO ICTRP 2020. *Nutrition-sensitive Agricultural Interventions for Ethiopia*: *NCT03152227 / HSPH-16-0912*. Harvard School of Public Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152227, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

686. WHO ICTRP 2020. *Observational Study of Vismodegib (Erivedge) in Patients Treated in Argentina*: *NCT02438644 / ML29740*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438644, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

687. WHO ICTRP 2020. *Observational Study to Determine the Effectiveness and Safety of Vismodegib (Erivedge(r)) in Participants With Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC)*: *NCT02674009 / ML29670*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674009, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

688. WHO ICTRP 2020. *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 / Nil*. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000625875, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

689. WHO ICTRP 2020. *Open, prospective, single-center study evaluating the efficacy and safety of 0.05% ingénol mebutate 500) in the treatment of basal cell carcinoma*: *EUCTR2017-004608-22-FR / 17-PP-21*. CHU de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004608-22-FR, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

690. WHO ICTRP 2020. *Open-label Trial of SUBA(tm)-Itraconazole (SUBA-Cap) in Subjects With Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome (BCCNS)*: *NCT02354261 / SCORING;HP2001*. HedgePath Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354261, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

691. WHO ICTRP 2020. *Overcoming Chemotherapy Resistance In Refractory Multiple Myeloma With Simvastatin and Zoledronic Acid*: *NCT01772719 / BCC-HEM-11-003*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772719, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

692. WHO ICTRP 2020. *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*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132636, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

693. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer*: *NCT02690948 / NCI-2015-01869;350;P30CA124435;SKIN0031;IRB-34925*. Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690948, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

694. WHO ICTRP 2020. *Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma*: *NCT01835626 / NCI-2013-00871;122011*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835626, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

695. WHO ICTRP 2020. *Phase II Trial of Stereotactic Radiation Therapy (SRT) Versus SRT Plus Vertebral Augmentation Procedure (VAP) for Vertebral Metastasis*: *NCT01527292 / BCC-RAD-11-01*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527292, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

696. WHO ICTRP 2020. *Photodynamic Therapy and Vismodegib for Multiple Basal Cell Carcinomas*: *NCT02639117 / 1511201549*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639117, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

697. WHO ICTRP 2020. *Photodynamic Therapy Using HPPH in Treating Patients Undergoing Surgery for Primary or Recurrent Head and Neck Cancer*: *NCT00470496 / NCI-2010-01941;I 74606;P30CA016056;I 74606*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470496, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

698. WHO ICTRP 2020. *Photographing the Skin During Photodynamic Therapy*: *NCT03167762 / 17/WS/0055*. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167762, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

699. WHO ICTRP 2020. *Pilot Biomarker Trial to Evaluate the Efficacy of Itraconazole in Patients w/ Basal Cell Carcinomas*: *NCT01108094 / SU-04162010-5722;SKIN0004-TX;IRB-17365*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108094, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

700. WHO ICTRP 2020. *Pilot Study of PDL to Treat BCC and SCCIS*: *NCT01245972 / HRPP-101001*. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245972, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

701. WHO ICTRP 2020. *Pilot Study of Sonidegib and Buparlisib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT02303041 / NCI-2014-02200;SKIN0020;IRB-29839.* Anne Chang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303041, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

702. WHO ICTRP 2020. *Randomized Pilot Study of Treatment for BCC Using the Multiplex 595/1064 nm Laser*: *NCT02270645 / 20120815*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02270645, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

703. WHO ICTRP 2020. *RCM to Diagnose BCC - Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose Basal Cell Carcinoma*: *NCT03331874 / 206698(59-03-16)*. Julie Dawson (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331874, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

704. WHO ICTRP 2020. *Reduction of the size of a wide spread white skin cancer with an oncolytic virus before surgery*: *EUCTR2018-002165-19-AT / 20177308*. Medical University Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002165-19-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

705. WHO ICTRP 2020. *Reflectance Confocal Microscopy in Basal Cell Carcinoma*: *NCT02623101 / RCM-onco ZonMw-1*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623101, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

706. WHO ICTRP 2020. *Reflectance Confocal Microscopy of Wounds During Moh's Surgery: Feasibility Testing of a Mosaicing Algorithm for Intraoperative Imaging of Cancer Margins*: *NCT01872130 / 12-239*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872130, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

707. WHO ICTRP 2020. *Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose BCC*: *NCT03509415 / HS-MAV-003*. Skin Care Network Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509415, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

708. WHO ICTRP 2020. *Rituximab Plus Beta-Glucan in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*: *NCT00290407 / BCC-HEM-06-001;008.06*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00290407, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

709. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy of ASN-002 Combined With a Hedgehog Pathway Inhibitor*: *NCT04416516 / ASN-002-003*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416516, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

710. WHO ICTRP 2020. *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*. Oshadi Drug Administration (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007317, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

711. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study for the Treatment of Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma With Photodynamic Therapy*: *NCT02144077 / 2013-003241-42;ALA-*

BCC-CT008. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02144077, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

712. WHO ICTRP 2020. *Safety of Pentoxifylline and Vitamin E With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Non-small Cell Lung Cancers*: *NCT01871454 / BCC-RAD-13-Pentoxifylline*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871454, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

713. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB099318 in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04272034 / INCB 99318-122*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272034, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

714. WHO ICTRP 2020. *Second Line Erlotinib (Tarceva) Plus Digoxin in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00281021 / BCC-LUN-05-001;629.05*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00281021, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

715. WHO ICTRP 2020. *Skin Cancer Prevention With Nicotinamide in Transplant Recipients - Pilot Trial*: *NCT03769285 / SPRINTR-Pilot*. Women's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769285, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

716. WHO ICTRP 2020. *Skin Cancer Screening Education Study*: *NCT02352428 / LEO-SCSES_1013*. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352428, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

717. WHO ICTRP 2020. *Skin Rash Study Before Chemotherapy in Colorectal & Head and Neck Cancer Patients*: *NCT01874860 / BCC-OHN-GI-13*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874860, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

718. WHO ICTRP 2020. *Spanish Registry of Mohs Surgery*: *NCT02310503 / FAE-MOH-2013-01*. Fundación Academia Española de Dermatología (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310503, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

719. WHO ICTRP 2020. *Standard Chemotherapy With Blueberry Powder in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT01426620 / BCC-LUN-BIT-2*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426620, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

720. WHO ICTRP 2020. *STEREOtactic Radiation and Chemotherapy in Lung Cancer (STEREO)*: *NCT01300299 / BCC-LUN-10-STEREO*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300299, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

721. WHO ICTRP 2020. *STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *NCT01367665 / 2011-000195-34;MO25616*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01367665, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

722. WHO ICTRP 2020. *Strategies to Promote Skin Health*: *NCT03237013 / 2253101*. San Diego State University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237013, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

723. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating GZ17-6.02 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma*: *NCT03775525 / GEN-602-CT-101*. Genzada Pharmaceuticals USA, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775525, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

724. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating the Efficacy of Oral Vismodegib in Various Histologic Subtypes*: *NCT01700049 / 22355;ML28485*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700049, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

725. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating the Efficacy and Safety of 0.05% Ingenol Mebutate (Picato(r) 500) in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03546166 / 17-PP-21*. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546166, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

726. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating the Interest of Vismodegib as Neo-adjuvant Treatment of Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT02667574 / 2013-004338-13;2013_36*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02667574, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

727. WHO ICTRP 2020. *Study Investigating the Ability of Plant Exosomes to Deliver Curcumin to Normal and Colon Cancer Tissue*: *NCT01294072 / BCC-GI-10 Curcumin*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294072, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

728. WHO ICTRP 2020. *Study of an artificial human skin medicine for patients with basal cell carcinoma undergoing reconstructive surgery.*: *EUCTR2018-004738-14-ES / NanoGSkin-CB-2019*. Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas - Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004738-14-ES, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

729. WHO ICTRP 2020. *Study of ASN-002 to Treat Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Individuals With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS)*: *NCT03208296 / ASN-002-002*. Ascend Biopharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208296, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

730. WHO ICTRP 2020. *Study of Intraoperative Radiotherapy for Patients With Large Brain Metastases Treated With Neurosurgical Resection*: *NCT04040400 / 19.0619 BCC-IORT-BM*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04040400, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

731. WHO ICTRP 2020. *Study of Metabolic Changes in the Transformation Malignant Precancerous Skin Lesions*: *NCT04389112 / CHUBX 2019/3*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389112, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

732. WHO ICTRP 2020. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BF-200 ALA (Ameluz(r)) and BF-RhodoLED(r) in the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma (sBCC) With Photodynamic Therapy (PDT).*: *NCT03573401 / ALA-BCC-CT013*. Biofrontera Bioscience GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573401, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

733. WHO ICTRP 2020. *Superficial Basal Cell Cancer's Photodynamic Therapy: Comparing Three Photosensitizers: HAL and BF-200 ALA Versus MAL*: *NCT02367547 / 2014-002746-50;JointAPHSHC*. Joint Authority for Päijät-Häme Social and Health Care (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367547, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

734. WHO ICTRP 2020. *Surgery Versus Combined Treatment With Curettage and Imiquimod for Nodular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02242929 / NL50433.068.14*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242929, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

735. WHO ICTRP 2020. *Surgical pretreatment combined with photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a multicenter randomized, controlled, open trial*: *ChiCTR2000038565*. Xiangya Hospital Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038565, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

736. WHO ICTRP 2020. *Sustainability of Impacts of Cash Transfers, Food Transfers, and Behavior Change Communication in Bangladesh*: *NCT03810300 / 12835*. International Food Policy Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810300, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

737. WHO ICTRP 2020. *Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo*: *NCT02902822 / CLICCAILNEO_2*. Centro Studi Gised (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902822, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

738. WHO ICTRP 2020. *The assessment of experimental artificial intelligence (AI) algorithms for the diagnosis of skin tumours against human performance*: *ACTRN12620000695909 / None*. MetaOptima Technology Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000695909, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

739. WHO ICTRP 2020. *The Dietary Education Trial in Carbohydrate Counting (DIET-CARB Study in Type 1 Diabetes*: *NCT03623113 / H-18014897*. Steno Diabetes Center Copenhagen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623113, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

740. WHO ICTRP 2020. *The Effect of Berries on Lung Cancer Tumors*: *NCT00681512 / BCC-LUN-07-002;08.0040*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00681512, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

741. WHO ICTRP 2020. *The Effect of Beta-glucan in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT00682032 / BCC-LUN-07-005;08.0041*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00682032, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

742. WHO ICTRP 2020. *To Assess The Efficacy And Safety Of Vismodegib And Radiotherapy In Advanced Basal Cell Carcinoma*: *NCT02956889 / ONC-2015-001*. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956889, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

743. WHO ICTRP 2020. *Topical Itraconazole in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT02120677 / NA_00077461*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120677, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

744. WHO ICTRP 2020. *Topical Itraconazole in Treating Patients With Basal Cell Cancer*: *NCT02735356 / NCI-2016-00452;SKIN0030;P30CA124435;IRB-35672*. Jean Yuh Tang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735356, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

745. WHO ICTRP 2020. *Topical Laser-assisted Combination Chemotherapy for Basal Cell Carcinoma- a Clinical Study*: *NCT03541252 / EudraCT2018-000141-39*. Merete Haedersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541252, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

746. WHO ICTRP 2020. *Topical Remetinostat in Treating Patient With Cutaneous Basal Cell Cancer*: *NCT03180528 / NCI-2017-00981;SKIN0037;IRB-40947*. Kavita Sarin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180528, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

747. WHO ICTRP 2020. *Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Face*: *NCT00489086 / R01CA109584;CDR0000551655*. UCSF Benioff Children's Hospital Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00489086, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

748. WHO ICTRP 2020. *Topical treatment of skin cancer with laser and anticancer agents*: *EUCTR2018-000141-39-DK / 110118*. Merete Hædersdal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000141-39-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

749. WHO ICTRP 2020. *Topical Vitamin C for Treatment of Basal Cell Cancer*: *NCT04279535 / BCC-001*. Center for Biomedical Research, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04279535, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

750. WHO ICTRP 2020. *Transfer Modality Research Initiative - Bangladesh*: *NCT02237144 / AEARCTR-0000247*. International Food Policy Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237144, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

751. WHO ICTRP 2020. *Treatment Duration Increment and Pharmacodynamic Study of CX-4945 in Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT03897036 / CX-4945-07*. Senhwa Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897036, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

752. WHO ICTRP 2020. *Treatment for extensive field cancerisation of the skin including Basal Cell Carcinoma , Squamous Cell Carcinoma using wide-field Volumetric Modulated Arc Therapy Radiotherapy.*: *ACTRN12620000618954 / None*. GenesisCare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000618954, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

753. WHO ICTRP 2020. *T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT03458117 / 20139157*. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458117, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

754. WHO ICTRP 2020. *Use of Jet-injection in Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma*: *NCT04552990 / 20-270*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552990, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

755. WHO ICTRP 2020. *Use Of Oral Itraconazole In Patients With Locally Limited Basocellular Carcinoma Of Skin.*: *NCT03972748 / 47011715.0.0000.5327*. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03972748, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

756. WHO ICTRP 2020. *Using TRAP to Evaluate the Effect of Zometa on Bone Metastasis Due to Lung Cancer*: *NCT00265200 / BCC-LUN-04-002;565.04*. University of Louisville (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00265200, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

757. WHO ICTRP 2020. *Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool*: *NCT02580916 / 11054*. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580916, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

758. WHO ICTRP 2020. *Vaccination against PD-L1 in basal cell carcinoma - a phase IIa trial to assess immunologic effect.*: *EUCTR2018-002605-62-DK / BCC1801*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002605-62-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

759. WHO ICTRP 2020. *VISmodegib for ORbital and Periocular Basal Cell Carcinoma*: *NCT02436408 / HUM00082579;UMCC 2014.022*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436408, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

760. WHO ICTRP 2020. *Vismodegib in Basal Cell Carcinomas (BCC) Chemoprevention*: *NCT02067104 / ML28585;1401183410*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02067104, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

761. WHO ICTRP 2020. *Vismodegib on Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Under Real World Conditions*: *NCT02781389 / ML29828*. University Hospital, Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781389, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

762. WHO ICTRP 2020. *Vitamin D and Photodynamic Therapy for Treatment of BCC in BCNS*: *NCT03483441 / 18-310*. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483441, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

763. WHO ICTRP 2020. *Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Irradiation in Skin Cancer Incidence Prevention*: *ACTRN12619001218189 / Nil*. GenesisCare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001218189, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

764. WHO ICTRP 2021. *A Single Arm, Open-label, Phase II, Multicentre Study, to Assess the Safety of Vismodegib in Patient With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *DRKS00004402 / 2011-000195-34;NCT01367665;MO25616;2011-000195-34*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004402, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

765. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate Neoadjuvant Sonidegib Followed by Surgery or Imiquimod in the Management of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03534947 / HREC file number 18/087;MIA2017/CT/220*. Melanoma Institute Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534947, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

766. WHO ICTRP 2021. *A study to find out total number of Diabetic patients and Factors influencing it in our Kanyakumari district , its severity , associated health problems and how our behavioral modifications controls the same.*: *CTRI/2019/09/021122*. RojaVanam Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021122, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

767. WHO ICTRP 2021. *Basalioma of the head and neck, a retrospective single center analysis*: *DRKS00015864 / EK-BR-103/18-1*. Sana Kliniken Leipziger LandKlinik für HNO-Heilkunde und Kopf-, Hals- und plastische Gesichtschirurgie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00015864, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

768. WHO ICTRP 2021. *Beat Childhood Cancer Specimen Banking and Data Registry*: *NCT04715178 / LCI-BCC-BIO-001*. Giselle SaulnierSholler (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04715178, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

769. WHO ICTRP 2021. *Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum*: *NCT00046189 / 02-C-0313;020313*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046189, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

770. WHO ICTRP 2021. *Clinical observational trial for evaluation of the efficiency of different defect treatments after resection of basal cell carcinoma in face and head area*: *DRKS00019812 / 20-798*. Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00019812, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

771. WHO ICTRP 2021. *Comparison between scraping followed by cauterization and traditional surgery in the treatment of low-risk skin cancer up to 10 millimeters in size*: *RBR-534wr3*. Faculdade de Medicina de Botucatu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RBR-534wr3, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

772. WHO ICTRP 2021. *Compassionate Use of Metvix Photodynamic Therapy in Subjects With Field Actinic Keratoses, Large/Multiple Superficial Basal Cell Carcinomas , or Bowen's Disease*: *NCT00535080 / CAN.15.SPR.001*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00535080, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

773. WHO ICTRP 2021. *(Cost)-Effectiveness of Optical Coherence Tomography (OCT) in Basal Cell Carcinoma (BCC)*: *NCT03848078 / 80-85200-98-91060;NL67571.068.18*. Maastricht University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03848078, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

774. WHO ICTRP 2021. *Dermatoscopy in general practice.*: *NTR2319*. UMCG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR2319, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

775. WHO ICTRP 2021. *Diagnostic and treatment of skin cancer lesions using Photodynamic Therapy - a less invasive technique than surgery with the application of a medication that interacts with light*: *RBR-4bdbpk*. Hospital Amaral Carvalho (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4bdbpk, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

776. WHO ICTRP 2021. *Effect of Prompting the Supply of Zinc/LO-ORS Co-packs in the Private Sector Plus BCI on Childhood Diarrhea Treatment*: *NCT04335877 / NI-2006-2020-001*. Nutrition International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335877, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

777. WHO ICTRP 2021. *Evaluation of non-invasive, mobile, optical imaging sensors for diagnosis of skin diseases*: *DRKS00016031 / CIV-18-09-025564;47647/2018/126*. Courage + Khazaka electronic GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016031, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

778. WHO ICTRP 2021. *How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes*: *NCT03370861 / MINING*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

779. WHO ICTRP 2021. *Impact of two non medicinal therapies on low back pain among women employees of University*: *CTRI/2017/02/007783 / MK/2862/Ph.D/3066 version 1 dated 04.10.2016.* Indian Council of Medical Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007783, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

780. WHO ICTRP 2021. *Improving awareness regarding Antimicrobial Resistance among Doctors and Pharmacists.*: *CTRI/2021/01/030448 / NIL*. Kasturba Medical College Manipal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/030448, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

781. WHO ICTRP 2021. *InCarbacel-II*: *RPCEC00000066 / IG/IAI-IGI/NB/9901*. Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000066, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

782. WHO ICTRP 2021. *InCCNM -I*: *RPCEC00000052 / IG/IAI-IGI/NNM/0101*. Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000052, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

783. WHO ICTRP 2021. *Interferon Combination in basal cell carcinoma (InCarbacel-V study)*: *RPCEC00000147 / IG/IGA/NB/1202*. Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000147, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

784. WHO ICTRP 2021. *Interferon Combination in basal cell carcinoma (InCarbacel-IV study)*: *RPCEC00000164 / IG/IGA/NB/1202*. Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000164, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

785. WHO ICTRP 2021. *Method of disposal of Biomedical Waste by general population of Jodhpur Urban area after receiving education and training for the safe disposal of Biomedical Waste.*: *CTRI/2018/05/013734 / NIL*. AIIMS Jodhpur (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013734, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

786. WHO ICTRP 2021. *Metvix PDT in Patients With "High Risk" Basal Cell Carcinoma*: *NCT00473343 / PC T310/00*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473343, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

787. WHO ICTRP 2021. *Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors*: *NCT02834013 / NCI-2016-01041;S1609;S1609;S1609;U10CA180888;NCI-2016-01041*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

788. WHO ICTRP 2021. *Noninvasive diagnostics of basal cell carcinoma in the head and neck by dermoscopy and handheld reflectance confocal microscopy.*: *NTR6502*. Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6502, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

789. WHO ICTRP 2021. *Nutrition*: *PACTR201805003366358*. Jimma University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201805003366358, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

790. WHO ICTRP 2021. *One-stop-shop Study for Treatment of Basal Cell Carcinoma Using Reflectance Confocal*: *NTR5305*. Academic Medical Center (AMC) Amsterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR5305, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

791. WHO ICTRP 2021. *Open-Label Dose Escalation Trial to Evaluate Dose Limiting Toxicity and Maximum Tolerated Dose of Microneedle Arrays Containing Doxorubicin (D-MNA) in BCC*: *NCT03646188 / SKNJCT-001*. SkinJect, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646188, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

792. WHO ICTRP 2021. *Optical Coherence Tomography Guided C&D*: *NCT04510727 / 20200212*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510727, abgerufen am:

03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

793. WHO ICTRP 2021. *Optical Coherence Tomography Guided Laser Treatment of Basal Cell Carcinoma*: *NCT04744935 / 2020-5664*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744935, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

794. WHO ICTRP 2021. *PDT With Metvix(r) 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer*: *NCT00472459 / PC T313/03*. Galderma R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00472459, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

795. WHO ICTRP 2021. *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*: *DRKS00003618 / 2010-022629-14;NCT01327053;CLDE225A2201;2010-022629-14*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003618, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

796. WHO ICTRP 2021. *Post-authorization Safety Study on the Long Term Safety of Sonidegib in Patients With Locally Advanced Cell Carcinoma*: *NCT04066504 / CLDE225A2404*. Sun Pharmaceutical Industries Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066504, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

797. WHO ICTRP 2021. *Prevention of adverse pregnancy outcome through pre-pregnancy care*: *CTRI/2018/06/014657 / NIL*. United Nations Childrens Funds UNICEF Maharashtra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014657, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

798. WHO ICTRP 2021. *Relationship Between Pharmacokinetics and Safety of Vismodegib - OPTIVISMO-1*: *NCT03610022 / CHUBX 2017/41*. University Hospital, Bordeaux (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03610022, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

799. WHO ICTRP 2021. *Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm*: *NCT04695015 / IRB00006761-M2020434*. Peking University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695015, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

800. WHO ICTRP 2021. *RONNIE - A Multi-Center, Multi-National, Retrospective Medical Record Review to Describe Treatment Patterns and Outcomes for Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma*: *DRKS00007333 / NCT02100111;MO28682*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007333, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

801. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy of AIV001 on Low Risk Basal Cell Carcinoma*: *NCT04470726 / AIV001-C01*. AiViva BioPharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470726, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

802. WHO ICTRP 2021. *Safety of topical 5-FU cream in patients carrying a clinically relevant DPYD variant - The DPYDIX stud*: *NL8075*. Stichting de Merel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL8075, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

803. WHO ICTRP 2021. *Second-hand Tobacco smoke (SHS) exposure and impact of mHealth promotion strategy among attendants of cancer patients.*: *CTRI/2020/11/029310 / NIL*. All India Institute of Medical Sciences AIIMS New Delhi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029310, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

804. WHO ICTRP 2021. *SKINCATCH Trial: Skin cancer and tumor health care*: *NTR5746*. Erasmus MC Rotterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR5746, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

805. WHO ICTRP 2021. *SMAD4 Methylation and Expression Levels in Non-melanocytic Skin Cancers; SMAD4 Protein Positivity*: *NCT04759261 / SMAD4;2020/55*. Trakya University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04759261, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

806. WHO ICTRP 2021. *Study Assessing the Safety and Performance of Smart Matrix(r)*: *NCT03742726 / SML002/18*. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742726, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

807. WHO ICTRP 2021. *Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers*: *NCT03816332 / NCI-2019-00239;ETCTN10214;10214;10214;UM1CA186691;NCI-2019-00239*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

808. WHO ICTRP 2021. *Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers*: *NCT02978625 / NCI-2016-01804;CINJ #091701;10057;10057;UM1CA186709;UM1CA186716;NCI-2016-01804*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

809. WHO ICTRP 2021. *The VIDYA Study-designed to Determine if Patients With a History of Basal Cell Carcinoma Are More Inclined to Return for Follow-up if Their Risk of a Subsequent Basal Cell Carcinoma is Quantitated.*: *NCT04093401 / 2019-0077;A534300;SMPH/DERMATOLOGY/DERMATOLOG;UW19002*. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093401, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

810. WHO ICTRP 2021. *To develop a scientific communication module for lifestyle modulation and prevention of poisoning through awareness programme*: *CTRI/2020/08/027336*. Department of Science technology Govt of India (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027336, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

811. WHO ICTRP 2021. *Treatment of large nodular facial BCC with imiquimod 5% cream before Mohs micrographic surgery.*: *NTR1081*. Drs S van der Geer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR1081, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

812. WHO ICTRP 2021. *Use of low-cost solutions for safe drinking water*: *CTRI/2017/02/007947 / NIL*. Tata Trusts (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007947, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

813. WHO ICTRP 2021. *Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior*: *NCT03509467 / MCC-19461;MCC-17984*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509467, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

814. WHO ICTRP 2021. *Vitamin D as a Nutritional Neoadjuvant During Photodynamic Therapy of Basal Cell Carcinoma*: *NCT03467789 / CASE5617*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467789, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 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 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1620

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	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 Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy R2810-ONC-1620 ist eine laufende, nicht randomisierte, multizentrische, offene Phase II-Studie mit Cemiplimab bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC) nach Krankheitsprogression unter Therapie mit einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI) oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen HHI-Therapie. Es werden zwei Gruppen an Patienten untersucht. Gruppe 1 umfasst Patienten mit metastasierten BCC der Lymphknoten- und/oder mit Fernmetastasen (mBCC), Gruppe 2 umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC), die für eine kurative Operation oder kurative Bestrahlung nicht mehr in Frage kommen. Cemiplimab wird alle drei Wochen in einer Dosierung von 350 mg intravenös (i.v.) über 30 (± 10) Minuten verabreicht. Studiensponsor ist Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA.
2	Einleitung Hintergrund	Das BCC ist die häufigste Malignität in den USA mit einer geschätzten Inzidenz von über drei Millionen Personen. Auch in den Ländern der Europäischen Union (EU) scheint die jährliche Inzidenz leicht anzusteigen mit etwa 50 bis 90 neuen Patienten pro 100.000 Personen. Fast alle BCC sind durch eine abnorme Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs gekennzeichnet, am häufigsten aufgrund einer sporadischen Mutation mit Funktionsverlust im Gen, welches das Protein patched homologue (PTCH), einen Tumorsuppressor, kodiert. Eine PTCH-Mutation führt zum Verlust der PTCH-vermittelten Hemmung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors Smoothened (SMO), wodurch die nachgeschaltete Signalgebung gefördert wird, die eine unkontrollierte Zellproliferation bewirkt. Die Kenntnis der onkogenen Wirkung der SMO beim BCC führte zur Entwicklung der oral verabreichten Inhibitoren der SMO, Vismodegib und Sonidegib, allgemein als HHI bezeichnet. Es gibt kein zugelassenes Medikament für BCC bei Patienten, die unter einer HHI-Therapie eine Krankheitsprogression erlebten oder bei denen eine Unverträglichkeit einer vorherigen HHI-Therapie besteht. Cemiplimab ist ein rekombinanter humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an den PD-1-Rezeptor bindet, dessen Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und auf diese Weise die antitumorale Immunantwort stimuliert.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wird an bis zu 70 Zentren weltweit durchgeführt und sollte bis zu 137 erwachsene Patienten einschließen (53 mit mBCC, 84 mit laBCC).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterien: • Histologisch gesicherte Diagnose eines invasiven BCC Anmerkung: erlaubte histologische BCC-Subtypen sind: nodulär, morpheaform, metatypisch, superfiziell, mikronodulär, infiltrativ, gemischt, basosquamös, keratotisch, desmoplastisch • Aus einem der folgenden Gründe wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass die Patienten von einer weiteren Therapie mit einem HHI profitieren: - Krankheitsprogression unter HHI-Therapie oder - Unverträglichkeit einer vorherigen HHI-Therapie, definiert als: o Jegliches, im Zusammenhang mit dem HHI stehend beurteiltes unerwünschtes Ereignis (UE) Grad 3 oder 4 oder o Eines der folgenden HHI-bezogenen Ereignisse bei Patienten mit mindestens dreimonatiger HHI-Therapie (ohne Behandlungsunterbrechungen): ▪ Grad 2 Muskelkrämpfe oder Myalgien ▪ Grad 2 Dysgeusie oder Anorexie, sofern mit Gewichtsverlust ≥ Grad 1 einhergehend ▪ Grad 2 Übelkeit oder Diarrhoe, trotz medizinischer Behandlung oder o Keine bessere als eine stabile Erkrankung nach neun Monaten unter HHI-Therapie (ausschließlich Behandlungsunterbrechungen) • Mindestens eine anhand der Studienkriterien messbare Läsion Wenn eine zuvor bestrahlte Läsion als Zielläsion nachverfolgt werden sollte, musste die Progression nach der Strahlentherapie durch eine Biopsie bestätigt worden sein. Zuvor bestrahlte Läsionen konnten als Nicht-Zielläsionen nachverfolgt werden, wenn es mindestens eine weitere messbare Zielläsion gab. **Gruppe 1 (mBCC)**: Zu Baseline musste mindestens eine messbare Läsion von ≥ 10 mm im maximalen Durchmesser (1,5 cm in der kurzen Achse für Lymphknoten) gemäß den Kriterien für die Response-Bewertungskriterien in soliden Tumoren (RECIST) 1.1 vorliegen. **Gruppe 2 (laBCC)**: Zu Baseline musste mindestens eine messbare Läsion von ≥ 10 mm im längsten Durchmesser und im dazu vertikalen Durchmesser vorliegen, sofern mittels medizinischer Digitalfotografie erfasst. • Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 • Alter ≥ 18 Jahre • Hepatische Funktion: - Gesamt-Bilirubinwert ≤ 1,5 x obere Normgrenze (*Upper limit of normal*, ULN; bei Lebermetastasen ≤ 3 x ULN). Patienten, die an der Gilbert-Krankheit leiden und einen Gesamt-Bilirubinwert bis zu 3 x ULN hatten, konnten nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor an der Studie teilnehmen. - Transaminasen ≤ 3 x ULN (oder ≤ 5 x ULN bei Lebermetastasen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alkalische Phosphatase (ALP) ≤ 2,5 x ULN (oder ≤ 5 x ULN bei Leber- oder Knochenmetastasen) • Nierenfunktion: Serumkreatinin ≤ 2,0 x ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) > 35 ml/min (nach Cockcroft-Gault) • Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) (auch bekannt als Kreatinkinase, CK) ≤ Grad 2 • Knochenmarkfunktion: - Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl - Absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) ≥ 1,5 x 10^9/l - Thrombozytenzahl ≥ 75 x 10^9/l • Voraussichtliche Lebenserwartung > 12 Wochen • Alle Patienten beider Gruppen mussten zustimmen, archiviertes oder neu entnommenes Tumormaterial (entweder ein Formalin-fixierter, in Paraffin eingebetteter (*formalin-fixed, paraffin-embedded*, FFPE) Block oder 10 ungefärbte oder gefärbte Objektträger) für die zentrale pathologische Diagnosebestätigung des BCC bereitzustellen. Der Erhalt dieses Materials musste vom Zentrallabor vor Aufnahme des Patienten in die Studie bestätigt werden. • **Nur Gruppe 2 (laBCC)**: Die Patienten mussten zustimmen, Biopsien von extern sichtbaren BCC-Läsionen zu Baseline, an Tag 22 des ersten Zyklus (± 3 Werktage), zum Zeitpunkt der Tumorprogression und zu anderen Zeitpunkten, die nach Meinung des Prüfers klinisch angezeigt waren, durchführen zu lassen. • Fähigkeit und Bereitschaft, geplante Klinikbesuche und studienbezogene Prozeduren einzuhalten • Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor Durchführung von Screening-Prozeduren (mit der Ausnahme einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, die innerhalb von 60 Tagen vor Studieneinschluss erfolgen konnte) • **Nur Gruppe 2 (laBCC)**: Die Patienten mussten als inoperabel eingestuft worden sein. Eine Mohs-Chirurgie musste aus Sicht eines Facharztes für Dermatochirurgie, Kopf-Halschirurgie oder plastische Chirurgie kontraindiziert sein. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Chirurgen einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studieneinschluss musste vorliegen. Akzeptable Kontraindikationen im Vermerk des Chirurgen beinhalteten: - BCC, das nach zwei oder mehr chirurgischen Eingriffen an derselben Stelle erneut aufgetreten war, und eine kurative Resektion galt als unwahrscheinlich. - BCC mit ausgeprägter Lokalinvasion, die eine Komplettresektion ausschloss. - BCC an anatomisch anspruchsvollen Stellen, bei denen eine Operation zu schweren Entstellungen oder Funktionsstörungen führen konnte (z. B. Entfernen der gesamten oder eines Teils der Gesichtsstruktur, wie Nase, Ohr oder Auge, oder Notwendigkeit einer Gliedmaßenamputation)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere Bedingungen, die für eine Operation als kontraindiziert galten, mussten vor Aufnahme des Patienten in die Studie mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • **Nur Gruppe 2 (laBCC)**: Die Patienten mussten für eine Strahlentherapie als ungeeignet eingestuft worden sein. Dabei war mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: - Ein Patient erhielt zuvor eine Strahlentherapie für BCC, sodass eine weitere Strahlentherapie die Schwelle einer akzeptablen kumulativen Dosis nach Meinung des Radioonkologen überschreiten würde. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Radioonkologen einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studieneinschluss musste vorliegen. - Beurteilung des Radioonkologen, dass der Tumor wahrscheinlich nicht auf die Therapie anspricht. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Radioonkologen einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studieneinschluss musste vorliegen. - Klinikvermerk des Prüfers, dass eine individualisierte Nutzen-Risiko-Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team (mindestens bestehend aus einem Radioonkologen UND ENTWEDER einem medizinischen Onkologen mit Erfahrung im Bereich maligner Hauttumore ODER einem Dermato-Onkologen ODER einem Kopf- und Halschirurgen) innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn erfolgte und die Strahlentherapie als kontraindiziert angesehen wurde. Akzeptable Kontraindikationen gegen eine Strahlentherapie im Vermerk des Prüfers bei Patienten ohne vorherige Bestrahlung beinhalteten: BCC an anatomisch anspruchsvollen Stellen, bei denen nach Meinung des multidisziplinären Teams eine Strahlentherapie mit einem inakzeptablen Toxizitätsrisiko für den Patienten verbunden wäre (z. B. ein Halstumor, bei dem eine Strahlentherapie möglicherweise einen Bedarf für eine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Folge hätte). Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Prüfarztes mit der multidisziplinären Beurteilung musste vorliegen. **Ausschlusskriterien:** • Laufende oder neue (innerhalb von fünf Jahren) Evidenz für eine signifikante Autoimmunerkrankung, die eine Versorgung mit systemischen Immunsuppressiva erforderte, die ein Risiko für immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAEs) bergen. Folgende Erkrankungen führten zu keinem Ausschluss: Vitiligo, ausgeheiltes Asthma während der Kindheit, Typ-1-Diabetes, residuale, ausschließlich hormonersatzpflichtige Hypothyreose, oder Psoriasis, die keine systemische Behandlung erforderte. • Vorbehandlung mit einem Wirkstoff, der den PD-1/PD-L1-Signalweg blockiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Behandlung mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen innerhalb von weniger als 28 Tagen vor der ersten Cemiplimab-Dosis. Immunmodulierende Wirkstoffe schlossen z. B. therapeutische Impfstoffe, Zytokinbehandlungen oder Wirkstoffe ein, die das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4), 4-1BB (CD137) oder OX-40 adressieren. Anmerkung: Vorherige Behandlung mit Imiquimod oder topischen oder intraläsionalen Immunmodulatoren führte zu keinem Ausschluss • Unbehandelte, aktive Hirnmetastasen (Anmerkung: Patienten mit Hirnbeteiligung des BCC aufgrund direkter Tumorausdehnung (keine Metastasierung) konnten nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor an der Studie teilnehmen, sofern sie nicht mehr als 10 mg Prednison pro Tag benötigten.) Patienten mit vorbehandelten Hirnmetastasen konnten an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, dass - die Läsion(en) stabil war(en) (ohne Nachweis einer Progression in der Bildgebung über mindestens sechs Wochen während des Screenings), und - es keine Hinweise auf neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen gab, und - die Patienten keine immunsuppressiven systemischen Kortikosteroide zur Behandlung von Hirnmetastasen innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Injektion von Cemiplimab benötigten. • Immunsuppressive Kortikosteroiddosen (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Cemiplimab-Dosis. • Aktive therapiepflichtige Infektion, einschließlich positiver Tests auf humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1 oder HIV-2 Serum-Antikörper, Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV). • Pneumonitis in den letzten fünf Jahren • Jede Krebstherapie außer Strahlentherapie (Chemotherapie, gezielte systemische Therapie, Imiquimod, fotodynamische Therapie), sonstige Studientherapie oder Standardtherapie innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Verabreichung von Cemiplimab oder geplant innerhalb der Studienzeit (Patienten, die Bisphosphonate oder Denosumab erhielten, waren nicht ausgeschlossen, da diese Wirkstoffe in der Studie nicht als Antikrebsmittel betrachtet werden) Anmerkungen: (a) Für Patienten mit multiplen BCC zu Baseline, die vom Prüfer nicht als Zielläsionen bezeichnet wurden, konnte eine operative Behandlung dieser Nicht-Ziel-BCC nach Absprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt werden. (b) Patienten, die innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der ersten Verabreichung von Cemiplimab strahlentherapeutisch behandelt wurden oder bei denen eine Strahlentherapie während der Studiendauer geplant war, waren ausgeschlossen. • Anamnese dokumentierter allergischer Reaktionen oder akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, die auf Antikörperbehandlungen zurückzuführen waren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Cemiplimab oder einen der Hilfsstoffe. • Andere gleichzeitige Malignität als BCC und/oder Anamnese anderer Malignität als BCC innerhalb von drei Jahren vor der ersten geplanten Injektion von Cemiplimab, mit Ausnahme von Tumoren mit vernachlässigbarem Risiko für Metastasierung oder Tod, z. B. ausreichend behandeltes Plattenepithelkarzinom der Haut (cSCC), Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder duktales Karzinom in situ der Brust oder Prostata-Adenokarzinom mit geringem Risiko im Frühstadium (T1-T2a N0M0 und Gleason-Score < 6 und Prostata-spezifisches Antigen (*Prostate-specific antigen*, PSA) < 10 ng/ml), für das der Behandlungsplan aktives Beobachten war, oder Prostata-Adenokarzinom mit ausschließlich biochemischem Rezidiv bei dokumentierter PSA-Verdopplungszeit von > 12 Monaten, für das der Behandlungsplan ebenfalls aktives Beobachten war. Patienten mit hämatologischen Malignomen (z. B. chronische lymphatische Leukämie, CLL) waren ausgeschlossen. • Alle akuten oder chronischen psychiatrischen Probleme, die nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme des Patienten unmöglich machten. • Patienten mit einer Organtransplantation in der Anamnese (Patienten mit vorheriger/n Hornhauttransplantation/en konnten nach Zustimmung des medizinischen Monitors an der Studie teilnehmen). • Jede medizinische Komorbidität, körperlicher Untersuchungsbefund, Stoffwechselstörung oder abnorme klinische Laborwerte, die nach Ansicht des Prüfers den Patienten aufgrund hoher Sicherheitsrisiken und/oder eines möglichen Einflusses auf die Interpretation der Ergebnisse von der Teilnahme an einer klinischen Studie ausschlossen. Anmerkung: Für laBCC Patienten (Gruppe 2), die nach Ansicht des Prüfers die erforderlichen Tumorbiopsien zu Baseline nicht zur Verfügung stellen konnten, war der medizinische Monitor des Sponsors zu kontaktieren. • Nicht in der Lage, sich einer kontrastverstärkten radiologischen Beurteilung zu unterziehen. Anmerkung zur Bildgebung: Ein Patient, der nicht in der Lage war, sich einem CT mit jodiertem Kontrastmittel zu unterziehen (z. B. aufgrund einer Kontrastmittelallergie), wurde nicht ausgeschlossen, wenn seine Erkrankung mittels MRT mit Gadolinium gemessen werden konnte. Ein Patient, der zu einer MRT mit Gadolinum nicht in der Lage war, wurde nicht ausgeschlossen, wenn seine Erkrankung mittels CT-Scan mit Kontrastmittel gemessen werden konnte. Anmerkung zu laBCC Patienten (Gruppe 2): In Ausnahmefällen konnte ein laBCC Patient, der sich keiner kontrastverstärkten Röntgenbildgebung unterziehen konnte (weder CT mit jodiertem Kontrastmittel noch MRT mit Gadolinium), geeignet sein, wenn die Erkrankung des Patienten nach Kommunikation mit und Genehmigung durch den medizinischen Monitor mit medizinischer Digitalfotografie umfassend zu beurteilen war. • Stillen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Positiver Serum-Schwangerschaftstest (ein falsch-positiver Schwangerschaftstest, nachgewiesen durch serielle Messungen und negativen Ultraschall, führte nicht zum Ausschluss, wenn er vom medizinischen Monitor genehmigt wurde). • Erhalt von Lebendimpfstoffen (einschließlich attenuierter) innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Studienbehandlung • Frauen im gebärfähigen Alter oder sexuell aktive Männer, die nicht willens waren, vor der ersten Cemiplimab-Dosis, während der Studie und bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Methode der Kontrazeption zu praktizieren. Hochwirksame Kontrazeptionsmethoden umfassten: - Dauerhafte Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Kontrazeption (oral, intravaginal, transdermal) oder einer hormonellen Kontrazeption nur mit Gestagen (oral, injizierbar, implantierbar) zusammen mit der Verhinderung des Eisprungs, die zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening eingeleitet wurde - Intrauterinpessar (IUD); intrauterines Hormonfreisetzungssystem (IUS) - Bilaterale Tubenligatur - Vasektomierter Partner (vorausgesetzt, der männliche vasektomierte Partner war der einzige Sexualpartner der Studienteilnehmerin im gebärfähigen Alter und er hatte eine medizinische Beurteilung zum chirurgischen Erfolg der Vasektomie erhalten) - und/oder sexuelle Abstinenz • Vorherige Behandlung mit Idelalisib.
4	Intervention	In die Gruppe 1 wurden Patienten mit mBCC (Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen), in Gruppe 2 Patienten mit laBCC aufgenommen. Die Prüfsubstanz Cemiplimab wurde in einer Dosis von 350 mg intravenös (i.v.) über 30 (± 10) Minuten alle drei Wochen (q3w) über bis zu 93 Wochen verabreicht. Nach einer Screeningperiode von bis zu 28 Tagen erhielten die Patienten fünf Behandlungszyklen über neun Wochen und im Anschluss daran vier Behandlungszyklen über 12 Wochen. Die Injektionen erfolgten an den Tagen 1, 22 ± 3 und 43 ± 3 während der ersten fünf Zyklen und zusätzlich an Tag 64 ± 3 während der anschließenden vier Zyklen. Nach temporärer Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Unverträglichkeiten konnte die Dosis bei Wiederaufnahme im Bedarfsfall auf 120 mg q3w, oder auf 60 mg q3w reduziert werden. Am Ende eines jeden Behandlungszyklus erfolgten bei allen Patienten Tumoruntersuchungen. Umfangreiche Sicherheitsbewertungen fanden bei allen Visiten statt. Die Behandlung mit Cemiplimab konnte frühzeitig beendet werden bei Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität, Entzug der Einwilligung oder bestätigtem komplettem Ansprechen (*complete response*, CR). Bei bestätigter CR konnten die Patienten die Behandlung nach frühestens 48 Wochen beenden und mit den studienspezifischen Untersuchungen (z. B. Bewertung der Wirksamkeit) fortfahren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 28 ± 7 Tage über sechs Monate und anschließend alle vier Monate über ein Jahr nachbeobachtet.
5	Ziele	**Primäres Ziel:** • Bewertung der objektiven Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) unter einer Cemiplimab-Monotherapie bei Patienten mit mBCC oder nicht-resezierbarem laBCC, die unter einer HHI-Therapie progredient waren oder diese Therapie nicht vertrugen, durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee. **Sekundäre Ziele:** • Bewertung der ORR, prüferbasierte Beurteilung • Bewertung der Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) und des progressionsfreien Überlebens *(progression-free survival*, PFS) mittels zentraler und prüferbasierter Beurteilung, und Erfassung des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) • Bewertung der CR, zentrale Beurteilung • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cemiplimab • Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) von Cemiplimab (nur in ausgewählten Zentren) • Beurteilung der Immunogenität von Cemiplimab • Beurteilung des Effekts von Cemiplimab auf die Lebensqualität mithilfe des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des Skindex-16
6	Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** • ORR, zentrale Beurteilung Die Bestimmung der ORR basierte für alle Patienten auf den Kriterien des sogenannten Komposit-Ansprechens. Die Bewertung des klinischen Ansprechens der Patienten erfolgte mittels zweidimensionaler medizinischer Digitalfotografie. Tiefe Tumorläsionen wurden hinsichtlich des radiologischen Ansprechens der Patienten anhand bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien beurteilt. Klinisches und radiologisches Ansprechen wurden als Komposit-Ansprechen von einem unabhängigen Komposit-Review-Komitee zusammengefasst und bewertet. **Sekundäre Endpunkte:** • ORR (prüferbasierte Beurteilung) • DOR • PFS • OS • TTR[22] • CR-Rate

[22] TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DCR[23] • dDCR[24] • Patientenberichtete Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und Skindex-16 • Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), schwere UE, entsprechend CTCAE[25]-Grad ≥ 3, UE von besonderem Interesse)
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Die Fallzahlbestimmung basierte auf dem exakten Binomialtest anhand der nQuery Advisor Version 7.0. Für Gruppe 1 (mBCC) wird eine Fallzahl von 50 Patienten benötigt, um • mit einem zweiseitigen exakten Binomialtest • zum Signifikanzniveau Alpha von 5 % • unter der Annahme einer wahren ORR von 34% • die Nullhypothese o H0: ORR=15 % o H1: ORR ≠ 15% • mit einer Power von mindestens 85 % zu verwerfen. Für Gruppe 2 (laBCC) wird eine Fallzahl von 80 Patienten benötigt, um • mit einem zweiseitigen exakten Binomialtest • zum Signifikanzniveau Alpha von 5 % • unter Annahme einer wahren ORR von 35% • die Nullhypothese o H_0: ORR=20 % o H_1: ORR ≠ 20% • mit einer Power von mindestens 85 % zu verwerfen. Die Fallzahl wurde zum Ausgleich frühzeitig aus der Studie ausscheidender Patienten für beide Gruppen um jeweils 5 % auf 137 Patienten erhöht, 53 in Gruppe 1 und 84 in Gruppe 2.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Die Patienten wurden nach dem Stadium ihrer Erkrankung in zwei Gruppen eingeteilt: mBCC (Gruppe 1) oder laBCC (Gruppe 2). Die Rekrutierung der Patienten in eine der beiden Gruppen erfolgte in sequenzieller Reihenfolge mit Hilfe eines webbasierten interaktiven Dialogsystems (*interactive web response system*, IWRS). Alle Patienten erhielten Cemiplimab.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offene Studie).

[23] DCR: Krankheitskontrollrate (*disease control rate*)
[24] dDCR: Andauernde Krankheitskontrollrate (*durable DCR*)
[25] CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Die statistische Analyse erfolgte separat für die beiden Gruppen. Für kontinuierliche Variablen umschloss die deskriptive statistische Auswertung: Anzahl der Patienten / Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum sowie die 25. und 75. Perzentile. Für kategoriale oder ordinale Daten wurden absolute und relative (in %) Häufigkeiten angegeben. Für die Ereigniszeitanalyse wurden die mediane Zeit bis zum Ereignis (sowie die Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten) und die zugehörigen zweiseitige 95 % -KI nach der Kaplan-Meier-Methode angegeben. <u>Analysesets</u>: • Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle Patienten der jeweiligen Gruppe, die für eine Studienteilnahme geeignet waren. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden für das FAS nach Gruppen analysiert. • Das Safety Analysis Set (SAF) umfasst alle Patienten der jeweiligen Gruppe, die wenigstens eine Injektion von Cemiplimab erhalten hatten. Alle klinischen Sicherheitsvariablen wurden für das SAF analysiert oder zusammengefasst. • Das Pharmacokinetic (PK) Analysis Set umfasst alle mit Cemiplimab behandelten Patienten, für die mindestens eine PK-Messung nach Injektion vorlag. • Das Anti-drug Antibody-Set (ADA) umfasst alle mit Cemiplimab behandelten Patienten mit mindestens einem ADA-Messergebnis nach Injektion. • Das Biomarker-Analysis Set (BAS) umfasst alle mit Cemiplimab behandelten Patienten mit mindestens einer analysierten Probe (keine Ergebnisse im Zwischenbericht zum Datenschnitt 17. Februar 2020 verfügbar). <u>Subgruppenanalysen</u>: Es erfolgten exploratorische Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsparameter für folgende Patientenmerkmale: • Geschlecht (männlich, weiblich) • Altersgruppe (< 65, ≥ 65 Jahre) • Abstammung (weiß, nicht-weiß) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, übrige Welt) • Anzahl der vorherigen systemischen Therapien • Abbruchgrund der HHI-Therapie (Krankheitsprogression / mangelnde Wirksamkeit, Unverträglichkeit) • Histologischer Subtyp (nodulär, infiltrativ, andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Patientenfluss zum Datenschnitt am 17. Februar 2020: • Gescreent: N=165 • Behandelt: N=132 o Gruppe 1: N=48 o Gruppe 2: N=84 • Anzahl der Patienten pro Analyseset: o FAS – Gruppe 1: N=28, Gruppe 2: N=84 o SAF – Gruppe 1: N=48, Gruppe 2: N=84 o PKA – Gruppe 1: N=48, Gruppe 2: N=84 o ADA – Gruppe 1: N=44, Gruppe 2: N=81 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren noch 32 der 132 Patienten unter Behandlung, 16 hatten die Behandlung abgeschlossen, und 84 hatten die Behandlung abgebrochen. Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-103 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie ist noch nicht beendet. Der erste Patient erhielt seine erste Cemiplimab-Injektion im Juli 2017.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Von den 132 zum Datenschnitt 17. Februar 2020 eingeschlossenen bzw. behandelten Patienten mit fortgeschrittenem BCC lag bei 48 Patienten ein metastasierter und bei 84 Patienten ein inoperabler, lokal fortgeschrittener Tumor vor.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 132 Patienten wurden in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	Zwischenbericht und Zwischenanalyse für mBCC Patienten (Gruppe 1): Datenschnitt für Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dieses Zwischenberichts war der 17. Februar 2020. Ein Datenschnitt für die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten mit laBCC war 57 Wochen nach Behandlungsbeginn des zuletzt aufgenommenen Patienten geplant. Dies war am 17. Februar 2020 der Fall. Für diejenigen Patienten mit mBCC, die zum Rekrutierungsende der Patienten mit laBCC (07. Januar 2019) bereits in der Studie waren und somit zum Datenschnitt 17. Februar 2020 eine wenigstens 57-wöchige Behandlungs- oder Nachbeobachtungsphase absolviert hatten (N=28), erfolgte eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch 32 Patienten in der Behandlungsphase, 19 (22,6 %) mit laBCC und 13 (27,1 %) mit mBCC.
19	Unerwünschte Wirkungen	Ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.9
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Cemiplimab zeigte zum Datenschnitt 17. Februar 2020 ein akzeptables Sicherheitsprofil und sowohl bei Patienten mit laBCC als auch bei Patienten mit mBCC eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten aus Zentren bzw. von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

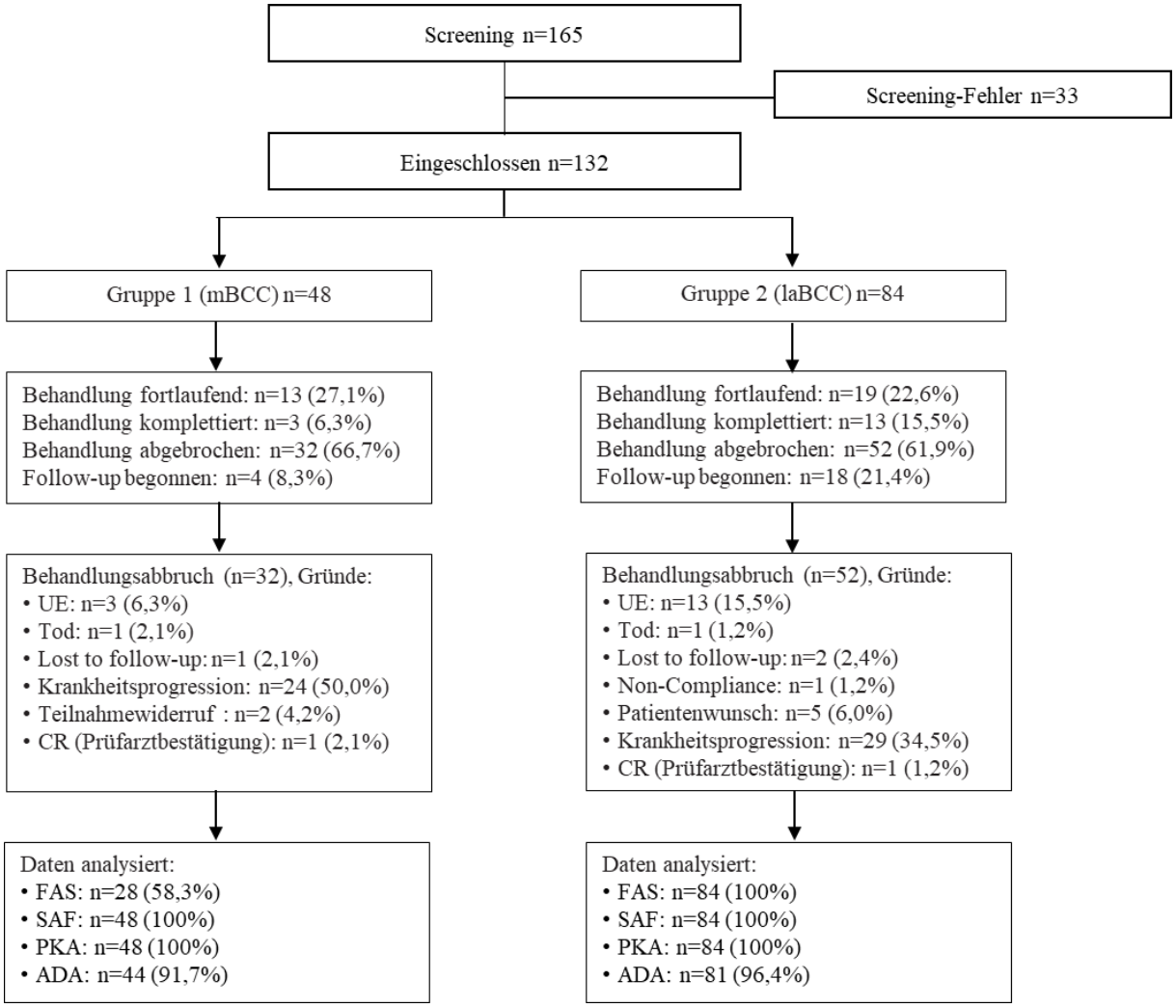


Abbildung 4-103: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1620 (Datenschnitt 17. Februar 2020)

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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1620

Studie: R2810-ONC-1620

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: R2810 ONC 1620	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie R2810 ONC 1620 entfällt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne Vergleichsarm handelt.

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:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS.

Endpunkt: Tiefe des Tumoransprechens (DTR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DTR.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Skindex-16

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte EORTC-QLQ-C30 und Skindex-16.

Endpunkt: Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend bei Studien ohne Vergleichsarm.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gingen in die Auswertung ein.

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R2810-ONC-1620 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen.

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.*
  - *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: