



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Vismodegib

Vom 6. Februar 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B. Bewertungsverfahren	38
1. Bewertungsgrundlagen	38
2. Bewertungsentscheidung	38
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
2.2 Nutzenbewertung	38
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	38
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
2.2.4 Therapiekosten	39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	40
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	46
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG	46

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC).....	178
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG).....	185
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	189
5.5	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	195
5.6	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).....	200
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	216
5.8	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	230
D.	Anlagen.....	242
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	242
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	270

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vismodegib ist der 15. August 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. August 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-27) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorge-

tragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Vismodegib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vismodegib (Erivedge®) gemäß Fachinformation:

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Vismodegib); Stand: Juli 2013

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms und des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms gibt es keine zugelassenen Arzneimittel.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen zur Behandlung des Basalzellkarzinoms folgende Maßnahmen in Betracht: Strahlentherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie mit Aminolevulinsäure-Estern, Kürettage, Elektrodesikkation und Lasertherapie oder eine Operation.
- zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom stehen ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie zur Verfügung.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Der G-BA hat von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst. Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff Best-Supportive-Care subsummiert und aufgeführt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die ERIVANCE-Studie (SHH4476g) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-II Studie. In der ERIVANCE-Studie wurden insgesamt 104 Patienten eingeschlossen, von denen 71 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und 33 Patienten ein metastasiertes Basalzellkarzinom aufwiesen. Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom wiesen histopathologisch bestätigte Metastasen auf, die nach RECIST-Kriterien messbar waren. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom hatten mindestens eine Läsion, deren längster Durchmesser mindestens 10 mm betrug und als inoperabel oder als für eine Operation kontraindiziert durch einen Mohs Dermatochirurgen, Kopf- und Halschirurgen oder plastischen Chirurgen eingestuft wurde. Als Vortherapie wurde eine Strahlentherapie vorausgesetzt, sofern diese nicht kontraindiziert oder ihr Einsatz limitiert war. Alle als Zielläsion zu betrachtenden Läsionen mussten histopathologisch bestätigt worden sein. Die derzeit noch laufende Studie wird multinational in Europa,

einschließlich Deutschland, den USA und in Australien durchgeführt. Es liegen ein final-konfirmatorischer Datenschnitt (November 2010) sowie weitere Datenschnitte (Mai 2011, November 2011, Mai 2012) vor.

Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere nicht-vergleichende, offene Phase-II-Studien (MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP)) sowie eine Phase-I-Studie (SHH3925g) zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vismodegib wie folgt bewertet:

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib sind nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet, da die Studien zu Vismodegib nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Eine separate Betrachtung der Zielpopulation mit Symptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt, so dass ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht abgeleitet werden kann.

Auch könnte bei Betrachtung der Ergebnisse ein Zusatznutzen nur auf Basis der Overall-Clinical-Response-Rate abgeleitet werden. Diese wurde bei den Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom einzig über bildgebende Verfahren ermittelt, was alleine für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Es ergab sich bei keinem Patienten ein komplettes Ansprechen des Tumors.

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine einarmige, offene, laufende Phase-II Studie zugrunde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, der unzureichenden Darlegung der Datenauswertung zu dem operationalisierten Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, insbesondere aufgrund der Intransparenz der Daten zu Größenordnung und Relevanz der Läsionen sowie bestehender Unsicherheiten in Bezug auf die Nachhaltigkeit des Ansprechens (siehe „Objektive Ansprechrate“), sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fehlenden Validität des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der ERIVANCE-Studie beobachteten Effekte, so dass maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet werden können.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung, unter Abwägung der Nebenwirkungen, insgesamt als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität", komplette Remission) erzielt wird, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstehen.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der ERIVANCE-Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren neun Todesfälle (12,7 % von 71 Patienten) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht.

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf das Gesamtüberleben wird als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten kann somit keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) getroffen werden.

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) wurde in der ERIVANCE-Studie als primärer Endpunkt erhoben und zeigte für 27 von 71 rekrutierten Patienten ein Ansprechen der Therapie mit Vismodegib (final konfirmatorische Analyse; 38,0 % (95 %-KI: [26,9; 50,3])). Die Angaben zu Patienten mit Therapieansprechen beruhen auf der Efficacy-Evaluable-Population (n = 63), da nur bei diesen Patienten ein Basalzellkarzinom zu Baseline von einem unabhängigen Pathologen bzw. laut Archivbiopsie bestätigt wurde. Von den 27 Patienten erreichten 13 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen (PR).

Die objektive Ansprechrate stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen Tumorgröße, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzte, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde. Außerdem wurden histologische Tumorbiopsien der Ziel-Läsionen von Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Das objektive Ansprechen ist definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen,

stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung, an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet. Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgte zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter ergibt die Overall-Clinical-Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen (mind. 5 mm) der Anteil mit der stärksten Wichtung.

Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des Endpunkts begründet sein. Für die sich ergebende große Spannweite in der Qualität des Ansprechens, die mit dem Endpunkt partielle Response erfasst wird, ist die Patientenrelevanz nicht abschätzbar.

Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten. 40 Patienten wiesen zu Studienbeginn eine Läsion, zwölf Patienten zwei Läsionen und nur elf Patienten drei oder mehr Läsionen auf.

Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumor-Remission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten der Studie ERIVANCE nicht eindeutig ableitbar. Des Weiteren sind die Daten zur Dauer des objektiven Ansprechens unter Vismodegib noch nicht ausreichend, um die Nachhaltigkeit einer Remission nach erfolgtem Ansprechen beurteilen zu können. Gemäß Operationalisierung des Endpunktes war ein Ansprechen von vier Wochen ausreichend, um als komplettes Ansprechen bewertet zu werden.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes der Therapie mit Vismodegib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care durchgeführt. Die Wirksamkeit von Best-Supportive-Care auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte für Spontanremissionen² als nicht vorhanden festgesetzt und eine Steigerung des objektiven Ansprechens unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zu erwarten sind. Eine Rate an Spontanremissionen in Höhe der in der ERIVANCE-Studie beobachteten Größenordnungen für die Patientengruppen mit kompletter Remission (18,3 %) ist in der Literatur nicht belegt.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Der Endpunkt PFS wurde in der ERIVANCE-Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und wurde als „Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur Krankheitsprogression oder Tod“ operationalisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Efficacy-Evaluable-Population der ERIVANCE-Studie 9,5 Monate (95%-KI: [7,39; 11,93]).

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-

² Modul 4 des Dossiers zu Vismodegib (ERIVEDGE) vom 31.7.2013, Seite 170

Supportive-Care auf das progressionsfreie Überleben wird als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert werden konnten. Aufgrund der fehlenden Validität des historischen Vergleichs und der intransparenten Darstellung des Endpunktes PFS, der aufgrund seiner Zusammensetzung aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen ist, kann somit insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der ERIVANCE-Studie der generische Fragebogen SF-36, als Änderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn, verwendet. Die Auswertungen des „Mental Component Summary“-Scores zeigen nach 12 Wochen eine Änderung zum Ausgangswert zu Studienbeginn um 1,2 Punkte und nach 24 Wochen um 1,0 Punkte. Für den „Physical Component Summary“-Score zeigen sich Änderungen in den Punktskalen von -1,9 Punkten nach 12 Wochen und -2,6 Punkten nach 24 Wochen. Die Daten zu Studienende werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten der Fragebögen nicht zur Beurteilung eines Effektes herangezogen.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom pharmazeutischen Unternehmer als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten zur Lebensqualität kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Vismodegib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der ERIVANCE-Studie waren alle Patienten (71 Patienten) von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen. Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam es bei 26,8 % der Patienten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts. 15,5 % der Patienten brachen die Behandlung mit Vismodegib aufgrund unerwünschter Ereignisse zu diesem Zeitpunkt ab. Zum Datenschnitt im Mai 2012 erhöhte sich der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf 39,4 %. Gleichzeitig stieg die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf 22,5 %.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 3 und höher kamen zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts bei 46,5 % der Patienten vor. 28,8 % der Patienten waren von einem CTCAE-Grad 3, 9,9 % der Patienten von einem CTCAE-Grad 4 und 8,5 % der Patienten von einem CTCAE-Grad 5 betroffen. Der Anteil an Patienten erhöhte sich zum Datenschnitt im Mai 2012 auf 57,7 % für die Gesamtbetrachtung von unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 und höher. Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der CTCAE-Grad 3-Patienten bei 33,8 %, der Anteil von CTCAE-Grad 4-Patienten bei 15,5 % und der Anteil von CTCAE-Grad 5-Patienten bei 8,5 %. Das häufigste unerwünschte Ereignis mit einem CTCAE-Grad von 3 und höher war Gewichtsabnahme.

Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts zeigte sich, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse Muskelspasmen (70,4 %), Haarausfall (66,2 %) und Geschmacksstörungen (45,1 %) waren. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufig in

Form von Übelkeit (32,4 %), Diarrhoe (22,5 %), Obstipation (15,5 %) und Erbrechen (14,1 %) auf. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse wurden beobachtet, insbesondere Appetitlosigkeit (22,5 %), Gewichtsverlust (49,3 %), Fatigue (32,4 %) und Husten (11,3 %). Neoplasien wurden bei 22,5 % der Patienten beobachtet; bei 12,7 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom lag ein Plattenepithelkarzinom vor. Zum Datenschnitt im Mai 2012 betragen die Anteile an den häufigsten unerwünschten Ereignissen für Muskelspasmen 73,2 %, Haarausfall 66,2 %, Geschmacksstörungen 47,9 %, Übelkeit 32,4 %, Diarrhoe 26,8 %, Obstipation 18,3 %, Erbrechen 15,5 %, Appetitlosigkeit 23,9 %, Gewichtsverlust 54,9 %, Fatigue 43,7 %, Husten 15,5 % und Neoplasien 28,2 %, Plattenepithelkarzinom (12,7 %).

Die EMA adressiert im Bewertungsbericht noch ausstehende Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Vismodegib.

Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der Schadensaspekte ebenfalls nur Anhaltspunkte zur Sicherheit ableiten lassen. Allerdings stuft der G-BA trotz dieser Limitation die Nebenwirkungen, insbesondere vor dem Hintergrund der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und mit der Therapie assoziierter Todesfälle, als für die Patienten bedeutend ein. Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses Schadenspotenzial von Vismodegib gegenüberzustellen ist.

Fazit:

Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 1 AM-NutzenV ist nicht gerechtfertigt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vismodegib insgesamt keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere und keine nachgewiesene Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier insbesondere die Ergebnisse bei Patienten mit kompletter Remission (CR) werden unter Berücksichtigung der Daten zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität keine Aussagen gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib fest.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Vismodegib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Das Arzneimittel Erivedge® mit dem Wirkstoff Vismodegib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Die Befristung findet ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Vismodegib um eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 handelt. Danach kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden. Gemäß Art. 4 VO (EG) kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, wenn die nachfolgend unter Buchstaben a) bis d) aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:

- a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;
- b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;
- c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;
- d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Erivedge® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Zudem erweist sich das vorgelegte Erkenntnismaterial des pharmazeutischen Unternehmers als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Vismodegib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ vor, die eine sichere Beurteilung des Ansprechens der einzelnen Läsionen (wie Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen) der Patienten sowie die langfristige Dauer des Ansprechens ermöglichen. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung ebenfalls vorzulegen.

Hierfür wird insgesamt eine Frist von zwei Jahren als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Vismodegib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vismodegib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Vismodegib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dabei handelt es sich um die Schätzung der Gesamtzahl an Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom bzw. lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Untergrenzen der Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten der Datenlage ist eine präzise Angabe nicht möglich; es ist von einer Überschätzung der im Dossier angegebenen Patientenzahlen auszugehen. Die Verwendung der Untergrenzen der Patientenzahlen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung bestätigt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erivedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf

Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vismodegib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Indikation erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vismodegib wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom für erforderlich gehalten und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen aufgrund des teratogenen Potentials enthält. Zudem ist jedem Patien-

ten Informationsmaterial sowie eine Patientenkarte, in der die einzuhaltenden Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Vismodegib wird gemäß Fachinformation kontinuierlich einmal täglich eingenommen.

Kosten der Arzneimittel

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10 %iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Best-Supportive-Care

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vismodegib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Für die Patientengruppe mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom umfasst die Best-Supportive-Care auch operative und radiotherapeutische Maßnahmen mit palliativer Zielsetzung. Deren Kosten sind patientenindividuell in Abhängigkeit von Lokalisation, Anzahl und Ausmaß der Läsionen unterschiedlich und werden daher ebenfalls nicht beziffert.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestim-

mungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat mit Schreiben vom 4. April 2012, eingegangen am 10. April 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juni 2012 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 25. April 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. August 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vismodegib ist der 15. August 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. August 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Vismodegib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2013 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 13. Januar 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Mai 2012 22. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Mai 2013	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013 6. August 2013	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Dezember 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Vismodegib

Vom 6. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Januar 2014 (BAnz AT 18.02.2014 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vismodegib wie folgt ergänzt:**

Vismodegib

Beschluss vom: 6. Februar 2014

In Kraft getreten am: 6. Februar 2014

BAnz AT 27. 02.2014 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).³

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

³ Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Vismodegib); Stand: Juli 2013.

Studienergebnisse nach Endpunkten (ERIVANCE-Studie, Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom):

Vismodegib	
ERIVANCE-Studie	
Mortalität	
Gesamtüberleben⁴	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71 ⁵	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 9 (12,7 %); medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012 (18-Monats-Update)</i>	
N = 71	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 12 (16,9 %); medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht
Morbidität	
Objektive Ansprechrate (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine vollständige oder teilweise Remission erreicht haben)	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 27 ⁶ (38,0 %); [95 %-KI] = [26,9; 50,3]
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 30 ⁶ (42,3 %); [95 %-KI] = [30,8; 54,5]

⁴ Medianes Gesamtüberleben (in Monaten) wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt.

⁵ Rekrutierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Alle diese Patienten wurden auch behandelt.

⁶ Ansprechrate entnommen der Efficacy-Evaluable-Population, da nur für diese Patienten ein BCC zu Baseline durch einen unabhängigen Pathologen bzw. laut Archivbiopsie bestätigt wurde.

Komplette Remission			
(Anteil der Patienten mit vollständiger Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)			
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>			
N = 71	n = 13 ⁶ (18,3 %); [95 %-KI] = [10,1; 29,3]		
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>			
N = 71	n = 14 ⁶ (19,7 %); [95 %-KI] = [11,2; 30,9]		
Lebensqualität⁷			
SF-36 MCS			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	1,2 (StD 9,10); [95 %-KI] = [-1,2; 3,7]	N = 51	1,0 (StD 9,66); [95 %-KI] = [-1,7; 3,7]
SF-36 PCS			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	-1,9 (StD 6,98); [95 %-KI] = [-3,8; 0,0]	N = 51	-2,6 (StD 8,15); [95 %-KI] = [-4,9; -0,3]
Nebenwirkungen			
UE			
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>			
N = 71	n = 71 (100 %)		
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>			
N = 71	n = 71 (100 %)		

⁷ Abweichungen zum Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch für die Berechnung zum Beobachtungszeitpunkt betrachtet wurden. Zu Studienende (Auswertungen nach Woche 24, patientenindividuell sind die Zeitpunkte für das Studienende unterschiedlich) war die Rücklaufquote zu gering für eine valide Auswertung.

SUE	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 19 (26,8 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 28 (39,4 %)
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 - 5)	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 33 (46,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 40 (56,3 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 3	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 20 (28,2 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 4	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 7 (9,9 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 5	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 6 (8,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 6 (8,5 %)

Therapieabbrüche aufgrund UE	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse	
Schwangerschaftsbezogene UE	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 0
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 0
UE, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen	
Haarausfall	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
Geschmacksstörungen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 32 (45,1 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 34 (47,9 %)
Muskelspasmen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 50 (70,4 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 52 (73,2 %)

Gastrointestinale UE	
Übelkeit	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
Diarrhoe	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 18 (25,4 %)
Obstipation	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 13 (18,3 %)
Erbrechen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 10 (14,1 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Sonstige UE	
Appetitlosigkeit	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 17 (23,9 %)

Gewichtsverlust	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 35 (49,3 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 38 (53,5 %)
Fatigue	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 30 (42,3 %)
Husten	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 8 (11,3 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Neoplasien / Plattenepithelkarzinome	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %) / n = 9 (12,7 %)
<i>Datenschnitt 29. Mai 2012</i>	
N = 71	n = 20 (28,2 %) / n = 9 (12,7 %)

Verwendete Abkürzungen: SF-36 = Short Form 36, MCS = Mental Component Summary Score, PCS = Physical Component Summary Score, StD = Standardabweichung, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Anzahl: ca. 15 Patienten

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom:

Anzahl: ca. 280 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erivedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf

Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vismodegib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Indikation erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vismodegib wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom für erforderlich gehalten und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen aufgrund des teratogenen Potentials enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie eine Patientenkarte, in der die einzuhaltenden Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vismodegib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vismodegib	150	28	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

⁸ Jeweils größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vismodegib	9 127,50 €	8 681,70 € [1,80 € ¹⁰ ; 444,00 € ¹¹]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vismodegib	113 172,16 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

⁹ Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2014.

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vismodegib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vismodegib	150	28	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vismodegib	9 127,31 €	8 681,70 € [1,80 € ¹⁰ ; 444,00 € ¹¹]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vismodegib	113 172,16 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Februar 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Februar 2016 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vismodegib**

Vom 6. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Januar 2014 (BAnz AT 18.02.2014 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vismodegib wie folgt ergänzt:

Vismodegib

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (ERIVANCE-Studie, Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom):

Vismodegib
ERIVANCE-Studie

Mortalität

Gesamtüberleben²

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 ³	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 9 (12,7 %); medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht
---------------------	--

¹ Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Vismodegib); Stand: Juli 2013.

² Medianes Gesamtüberleben (in Monaten) wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt.

³ Rekrutierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Alle diese Patienten wurden auch behandelt.



Datenschnitt 29. Mai 2012 (18-Monats-Update)

N = 71 Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 12 (16,9 %);
medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht

Morbidität

Objektive Ansprechrates

(Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine vollständige oder teilweise Remission erreicht haben)

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 n = 27⁴ (38,0 %);
[95 %-KI] = [26,9; 50,3]

Datenschnitt 29. Mai 2012

N = 71 n = 30⁴ (42,3 %);
[95 %-KI] = [30,8; 54,5]

Komplette Remission

(Anteil der Patienten mit vollständiger Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 n = 13⁴ (18,3 %);
[95 %-KI] = [10,1; 29,3]

Datenschnitt 29. Mai 2012

N = 71 n = 14⁴ (19,7 %);
[95 %-KI] = [11,2; 30,9]

Lebensqualität⁵

SF-36 MCS

Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen

N = 54 1,2 (StD 9,10);
[95 %-KI] = [-1,2; 3,7]

Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen

N = 51 1,0 (StD 9,66);
[95 %-KI] = [-1,7; 3,7]

SF-36 PCS

Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen

N = 54 -1,9 (StD 6,98);
[95 %-KI] = [-3,8; 0,0]

Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen

N = 51 -2,6 (StD 8,15);
[95 %-KI] = [-4,9; -0,3]

Nebenwirkungen

UE

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 n = 71 (100 %)

Datenschnitt 29. Mai 2012

N = 71 n = 71 (100 %)

SUE

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 n = 19 (26,8 %)

Datenschnitt 29. Mai 2012

N = 71 n = 28 (39,4 %)

UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 - 5)

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

N = 71 n = 33 (46,5 %)

Datenschnitt 29. Mai 2012

N = 71 n = 40 (56,3 %)

UE mit einem CTCAE-Grad 3

Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010

⁴ Ansprechrates entnommen der Efficacy-Evaluable-Population, da nur für diese Patienten ein BCC zu Baseline durch einen unabhängigen Pathologen bzw. laut Archivbiopsie bestätigt wurde.

⁵ Abweichungen zum Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch für die Berechnung zum Beobachtungszeitpunkt betrachtet wurden. Zu Studienende (Auswertungen nach Woche 24, patientenindividuell sind die Zeitpunkte für das Studienende unterschiedlich) war die Rücklaufquote zu gering für eine valide Auswertung.



N = 71	n = 20 (28,2 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 4	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 7 (9,9 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 5	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 6 (8,5 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 6 (8,5 %)
Therapieabbrüche auf Grund UE	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse	
Schwangerschaftsbezogene UE	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 0
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 0
UE, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen	
Haarausfall	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
Geschmacksstörungen	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 32 (45,1 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 34 (47,9 %)
Muskelspasmen	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 50 (70,4 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 52 (73,2 %)
Gastrointestinale UE	
Übelkeit	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
Diarrhoe	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	



N = 71	n = 16 (22,5 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 18 (25,4 %)
Obstipation	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 13 (18,3 %)
Erbrechen	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 10 (14,1 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Sonstige UE	
Appetitlosigkeit	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 17 (23,9 %)
Gewichtsverlust	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 35 (49,3 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 38 (53,5 %)
Fatigue	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 30 (42,3 %)
Husten	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 8 (11,3 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Neoplasien/Plattenepithelkarzinome	
Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010	
N = 71	n = 16 (22,5 %)/n = 9 (12,7 %)
Datenschnitt 29. Mai 2012	
N = 71	n = 20 (28,2 %)/n = 9 (12,7 %)

Verwendete Abkürzungen: SF-36 = Short Form 36, MCS = Mental Component Summary Score, PCS = Physical Component Summary Score, StD = Standardabweichung, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Anzahl: ca. 15 Patienten

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom:

Anzahl: ca. 280 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erivedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf

Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vismodegib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Indikation erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Vismodegib wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom für erforderlich gehalten und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen aufgrund des teratogenen Potentials enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie eine Patientenkarte, in der die einzuhaltenden Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vismodegib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vismodegib	150	28	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

^a Jeweils größte Packung.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁷	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vismodegib	9 127,50 €	8 681,70 € [1,80 € ⁸ ; 444,00 € ⁹]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vismodegib	113 172,16 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vismodegib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vismodegib	150	28	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

⁷ Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2014.

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁷	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vismodegib	9 127,31 €	8 681,70 € [1,80 € ⁸ ; 444,00 € ⁹]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vismodegib	113 172,16 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Februar 2014 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Februar 2016 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. August 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Vismodegib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie", Unterabschnitt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Vismodegib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vismodegib
- **Handelsname:** Erivedge®
- **Therapeutisches Gebiet:** Basalzellkarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-08-15-D-069)

- [Modul 1 \(196.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-349/2013-07-31_Modul1_Vismodegib.pdf)
- [Modul 2 \(218.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-350/2013-07-31_Modul2_Vismodegib.pdf)
- [Modul 3 \(662.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-351/2013-07-31_Modul3A_Vismodegib.pdf)
- [Modul 4 \(3.7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-352/2013-07-31_Modul4A_Vismodegib.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(354.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-353/2013-08-23_Erg%C3%A4nzung-zu-Modul4A%20gem5-Kapitel-%C2%A717Abs-1-VerfO_Vismodegib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(392.5 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-75/Informationen%20zur%20zVT_Vismodegib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vismodegib (Erivedge®)

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation nicht geeignet ist, ist die Strahlentherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist die Operation.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist "Best Supportive Care".

Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(292.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-354/A13-27_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-354/A13-27_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2013
- Mündliche Anhörung: 13.01.2014 oder 14.01.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vismodegib - 2013-08-15-D-069*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vismodegib - 2013-08-15-D-069* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 13.01.2014 oder 14.01.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 06.01.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 13.01.2014 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vismodegib**

Stand: 19.12.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	06.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	05.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	05.12.2013
Novartis Pharma GmbH	05.12.2013
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	06.12.2013
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	06.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.12.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.12.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Hr. Prof. Dr. Ruof Fr. Dr. Scherer Hr. Dr. Knoerzer Fr. Dr. Paetzold
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Hr. Prof. Dr. Hauschild Hr. Prof. Dr. Schadendorf
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Hr. Prof. Dr. Pistner

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.12.2013
Stellungnahme zu	Vismodegib (Erivedge®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Der Nachweis des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber der ZVT macht bei dem gegebenen Studiendesign und der damit verbundenen Ergebnissicherheit sehr große bis dramatische Effekte notwendig. Die Bedingungen, die dafür erfüllt sein müssen, werden in der IQWiG-Nutzenbewertung benannt.

Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung zu Vismodegib dar [1], dass aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der damit verbundenen Ergebnissicherheit der Studien ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie allenfalls beim Vorliegen eines dramatischen Effektes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden könne. Hierzu nennt das IQWiG zunächst die Bedingungen, die die Studien zu Vismodegib erfüllen müssen: *„Die Studien zu Vismodegib müssen grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Vismodegib in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Dies schließt die untersuchte Patientenpopulation (einschließlich der Behandlung innerhalb des Zulassungsstatus), die zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib und die Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten ein. Darüber hinaus sind hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Schließlich muss der geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.“* [1]

Im Folgenden werden diese Bedingungen in Bezug auf Vismodegib näher beleuchtet. Aus Sicht des pU sind alle Voraussetzungen zum Nachweis eines Zusatznutzens erfüllt. Es liegt im Ermessens- und Beurteilungsspielraum des G-BA, anzuerkennen, ob ein Zusatznutzen für diese bisher nicht ausreichend therapiebaren und unterversorgten Krankheitsstadien vorliegt.

Zudem werden mit der Stellungnahme neue Daten eingereicht, die erst nach Dossiereinreichung verfügbar waren.

Es ergibt sich daher folgende Gliederung:

1. Hoher therapeutischer Bedarf bei laBCC und smBCC
2. Eignung der Studien
 - 2.1 Untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zulassungspopulation
 - 2.2 Zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib
 - 2.3 Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten
3. Information über die ZVT
 - 3.1 Spontanremissionen als Äquivalent zur ORR
 - 3.2 Abschätzung des Effektes der ZVT auf Spontanremissionen

- 3.3 Abschätzung des Effektes der ZVT auf UE
- 3.4 Informationen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten
- 3.5 Zweckmäßige Vergleichstherapie bei smBCC
- 3.6. Zusammenfassung der Einzelfälle zu Kohorten
- 4. Abschätzung des Effektes von Vismodegib mittels historischem Vergleich
 - 4.1 Historischer Vergleich mittels ORR
 - 4.2 Verzerrungspotential von ORR
 - 4.3 Veränderung des Evidenzgrades
 - 4.4 Darstellung und Beurteilung der Effektgröße
- 5. Fazit zur Ableitung eines sehr großen bis dramatischen Effektes
- 6. Gewichtung der Studien
- 7. Darstellung neuer Studienergebnisse
- 8. Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag
- 9. Kosten und Therapiedauer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1. Hoher therapeutischer Bedarf bei laBCC und smBCC</p> <p>Das Basalzellkarzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen überhaupt. Im Gegensatz dazu ist das lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom (laBCC) eine seltene (Inzidenz 1,01% von BCC, siehe Dossier) den Patienten ernsthaft beeinträchtigende Erkrankung und das symptomatische metastasierte Basalzellkarzinom (smBCC) sogar eine sehr seltene lebensbedrohliche Erkrankung (Inzidenz 0,13% von BCC, siehe Dossier [2]).</p> <p>Patienten mit laBCC sind definiert als Patienten mit einem histologisch gesicherten Basalzellkarzinom, dessen längster Durchmesser mindestens ≥ 10 mm im Durchmesser ist [3]. Das laBCC ist weder für einen chirurgischen Eingriff (kurative Resektion unwahrscheinlich oder mit substanzieller Deformität verbunden) noch für eine Bestrahlung geeignet (strikt kontraindiziert oder ohne Aussicht auf Therapieerfolg). Diese Patienten sind austherapiert (siehe Fachinformation Vismodegib 5.1 Stand Juli 2013 [4]). Patienten mit smBCC sind definiert als Patienten, deren Basalzellkarzinom sich histologisch gesichert in andere Regionen des Körpers, einschließlich der Lymphknoten, Lunge, Knochen oder anderer innerer Organe ausgebreitet hat und Symptome verursacht (siehe Fachinformation Vismodegib 5.1 Stand Juli 2013 [4]). In einer systematischen Übersicht über sämtliche in den Jahren 1981-2011</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>publizierten Fallberichte wird die mediane Überlebensdauer von mBCC Patienten nach Diagnose der Metastasierung mit 10 Monaten (0,5-108 Monate) angegeben [5].</p> <p>Das Basalzellkarzinom ist grundsätzlich ein lokal infiltrativ und im weiteren Verlauf destruktiv wachsender Tumor. Im fortgeschrittenen Stadium kann er funktionale Strukturen wie Muskulatur, Knochen, Knorpel sowie Nervenfasern und benachbarte Sinnesorgane wie Ohren oder Augen infiltrieren und damit zerstören. In der Folge kommt es zu nässenden, teils blutenden Ulzerationen unterschiedlicher Ausdehnung, teils Funktionseinschränkungen und teils erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen durch fortschreitende Gewebedestruktion. Die Läsionen treten am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich auf und sind somit für die Umwelt direkt sichtbar und oftmals auch olfaktorisch wahrnehmbar. Basalzellkarzinome finden sich auch im Rumpfbereich und können eine großflächige Ausdehnung annehmen.</p> <p>In der Vergangenheit gab es weder für laBCC Patienten noch für smBCC Patienten eine zugelassene medikamentöse Therapie. Für diese Patienten ist auch kein einheitlicher Therapiestandard definiert [6-9]. Zudem wurde für keine der bisherigen Therapien eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen [10]. Daher ist der therapeutische Bedarf für beide Patientenpopulationen sehr hoch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten darum, dass der hohe therapeutische Bedarf in den Indikationen</p>	<p>Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Ba-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>laBCC und smBCC im Rahmen der Nutzenbewertung Vismodegib berücksichtigt wird und eine Neubewertung des Zusatznutzens vorgenommen wird. Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet werden.</p>	<p>salzellkarzinom ist ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für eine Bewertung nicht geeignet sind. Die Studien zu Vismodegib entsprechen nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p> <p>Die Ergebnisse zur Morbidität, hier insbesondere die Ergebnisse bei Patienten mit kompletter Remission (CR) werden unter Berücksichtigung der Daten zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität keine Aussagen gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16, Abs. 3	<p>Anmerkung:</p> <p>2. Eignung der Studien</p> <p>Nachfolgend wird dargestellt, inwieweit die zur Bewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte herangezogene Studie ERIVANCE die drei vom IQWiG genannten Bedingungen (untersuchte Patientenpopulation, zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib und Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten) erfüllt. Da die Studien STEVIE, US-EAP und Phase I aufgrund methodischer Unterschiede (Siehe Abschnitt 6. der Stellungnahme und Modul 4 A, S. 130-134 des eingereichten Dossiers[11]) nicht zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen werden, werden sie im Folgenden nicht näher betrachtet.</p> <p>2.1 Untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zulassungspopulation</p> <p>Vismodegib ist in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1) <p>zugelassen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation [4] werden die Einschlusskriterien der pivotalen ERIVANCE-Studie aufgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abs. 3; Sei-	<p>In der ERIVANCE-Studie wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einem ECOG Performance Status von 0, 1, oder 2 und einer Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen eingeschlossen.</p> <p>Patienten mit laBCC mussten zusätzlich unter anderem folgende Kriterien erfüllen [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine histologisch bestätigte Läsion ≥10 mm im längsten Durchmesser, die als inoperabel eingestuft wurde oder mit Kontraindikationen für eine Operation verbunden war nach Meinung eines dermatologischen Mohs Chirurgen, Mund-/Kiefer-/Gesichts-Chirurgen oder plastischen Chirurgen • vorhergehende Bestrahlung des laBCC, sofern eine Bestrahlung nicht kontraindiziert oder unangemessen war z. B. bei Überempfindlichkeit gegenüber Bestrahlung, aufgrund der Lage oder der kumulierten Strahlendosis; Patienten, deren laBCC bestrahlt wurde und das nach Bestrahlung progredient war • Einwilligung zur Tumorbiopsie zu Beginn und während der Studie <p>Für Patienten mit laBCC ist das Kriterium „Behandlung der untersuchten Patientenpopulation innerhalb des Zulassungsstatus“ erfüllt. Dies wird auch in der vorliegenden IQWiG-Bewertung bestätigt.</p> <p>Patienten mit smBCC mussten folgende zusätzlichen Einschlusskriterien erfüllen:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te 8, Abs. 3; Seite 16, Abs. 4</p> <p>Seite 5, Abs. 3; Seite 8, Abs. 3; Seite 13, Abs. 5; Seite 16, Abs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • histologische Bestätigung von Basalzellkarzinom-Metastasen (z. B. in Lunge, Leber, Lymphknoten, Knochen), RECIST-messbar mit CT oder MRT; nicht geeignet waren Patienten mit auf Knochen beschränkten Metastasen • ein Patient mit laBCC, der gleichzeitig einen mit dem kutanen Tumor nicht zusammenhängenden Tumor aufwies (falls durch Biopsie als BCC bestätigt und RECIST-messbar), z. B. regionale Lymphknoten, war als Patient mit symptomatischem metastasiertem BCC zu klassifizieren <p>Das IQWiG merkt an, dass das gemäß Zulassung geforderte Kriterium des symptomatischen Krankheitsstadiums in den von Roche vorgelegten Studien nicht erfüllt sei. Beim mBCC und smBCC handelt es sich um pathologisch und histopathologisch dieselbe Tumorentität. In der ERIVANCE-Studie war ein symptomatisches Krankheitsstadium nicht als Einschlusskriterium präspezifiziert. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung kann jedoch davon ausgegangen werden, dass im metastasierten Stadium, insbesondere bei länger bestehender Metastasierung, ein hoher Prozentsatz der Patienten an den Symptomen der Tumorkrankheit leidet. Ca. 40% der Patienten in der ERIVANCE-Studie waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits länger als 1 Jahr an smBCC erkrankt [12].</p> <p>In der ERIVANCE Studie hatten 27 der 33 mBCC Patienten nachweislich Symptome [13]. Es waren überwiegend Symptome wie Schmerz, Beeinträchtigung von Sinnesorganen und Husten oder Atemnot. Daraus ergibt sich,</p>	<p>Die Studien zu Vismodegib entsprechen nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Hersteller nachgereichte Übersicht zur „patientenindividuelle[n] Auflistung von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4ff. Seite 17, Abs. 1	<p>dass mehr als 80% der Patienten tumorbedingte Symptome aufwiesen. Aus diesem Grund wurde auf eine separate Auswertung der smBCC Patienten verzichtet. Die patientenindividuelle Auflistung von Symptomen im Abgleich mit den Metastasen findet sich im Anhang 1 zur Stellungnahme. Die Untersuchung von laBCC Patienten auf nicht erkannte (asymptomatische) Metastasen bei Studieneinschluss mittels CT/MRT ergab keine nicht erkannten („stummen“) Metastasen. Kein Patient aus der laBCC Gruppe wurde in die smBCC-Gruppe umgruppiert [14].</p> <p>Hinzu kommt, dass eine unspezifische schleichende Allgemeinsymptomatik entsprechend dem eher langsamen Wachstum des Basalzellkarzinoms (z. B. Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Fatigue oder Gewichtsverlust vor Studienbeginn) in der Dokumentation vermutlich nicht erfasst wurde.</p> <p>Bei nicht symptomatischen mBCC Patienten und fehlender Standardtherapie ist davon auszugehen, dass es nicht immer zur ärztlichen Intervention kommt. Die Wahrscheinlichkeit einer ärztlichen Intervention steigt mit dem Fortschreiten der metastasierten Erkrankung, da Symptome umso wahrscheinlicher sind, je höher die Tumorlast ist. Aus diesem Grund ist die Tatsache, dass 30% aller eingeschlossenen mBCC-Patienten eine nicht zugelassene Vortherapie erhalten haben [3], hinweisend auf eine symptomatische Erkrankung. Aus der Art der Vortherapie ist zu schließen, dass die Betroffenen unter einem großen Leidensdruck und die therapierenden Ärzte unter großem Handlungsdruck standen.</p> <p>Das Kriterium, dass die untersuchte Patientenpopulation der zugelassenen Patientenpopulation entspricht, ist daher auch für die smBCC Population er-</p>	<p>Symptomen im Abgleich mit den Metastasen“ zeigt, dass nicht alle Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom tumorbedingte Symptome aufwiesen. Es fehlen Daten, die eine Auswertung der Studie für die Zielpopulation der Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom als Teilpopulation der Studienkohorte zulassen. Die vorgelegte Studie ist für den Nachweis eines Zusatznutzens für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom nicht geeignet.</p> <p>Siehe obige Ausführungen (S. 54) zu dem Einschlusskriterien für die Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>füllt.</p> <p>Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sowohl für das smBCC insbesondere aber für das laBCC die Studienpopulation jener der Zulassungspopulation entspricht.</p> <p>2.2 Zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib</p> <p>Die empfohlene Dosis laut Zulassung beträgt eine 150 mg Kapsel einmal täglich. Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen sind, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig [4].</p> <p>In der ERIVANCE Studie haben gemäß Studienprotokoll alle Patienten einmal täglich 150 mg Vismodegib entsprechend der vermarkteten Formulierung erhalten. Gemäß EPAR haben auch tatsächlich über 95% der Patienten Vismodegib in der vorgesehenen Dosierung von 150 mg 1x täglich erhalten (siehe EPAR: "The dose intensity was high, over 95% in the pivotal study, ...") [15]. Damit ist auch das Kriterium „zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib“ aus Sicht des pU erfüllt.</p> <p>2.3 Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten</p> <p>a) Patientenrelevanz der Endpunkte</p> <p>Aus Sicht von Roche sind alle im Dossier dargestellten Endpunkte, d.h. Ge-</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Die objektive Ansprechrate stellt einen kombinierten End-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, Abs. 2; Seite 9, Abs. 3&4ff.; Seite 14, Abs. 2; Seite 18, Abs. 4ff.	<p>samtüberleben (OS), IRF-bewertete objektive Ansprechrate (ORR IRF), IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS IRF), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant. Bei dieser primär dermatologischen Erkrankung, deren Ausmaß und Verlauf durch direkten Augenschein beurteilt werden kann, wird nachfolgend insbesondere auf die Patientenrelevanz des Endpunktes ORR und Spontanremission eingegangen.</p> <p>Der primäre Endpunkt „objektives Ansprechen“ (ORR) in der ERIVANCE-Studie war definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. In die Bewertung flossen beim laBCC die Messung der externen Tumormaße, RECIST-Kriterien und auch die hinsichtlich der patientenindividuellen Morbiditätsbelastung relevanten Komponenten „Ulzeration“ und „neue Läsion(en)“ mit ein [3]. Diese Operationalisierung ermöglicht eine der klinischen Situation angemessenere praxisnähere Erfassung der tatsächlichen Tumorlast bedingt durch fortgeschrittene Formen des Basalzellkarzinoms bzw. der Reduktion der Tumorlast durch eine Therapie.</p> <p>Die ORR umfasst sowohl die kompletten (CR) als auch die partiellen Remissionen (PR), allerdings nicht den Stillstand der Erkrankung (SD) [16-18] und ist somit ein Parameter für die reduzierte Morbidität, gerade bei Erkrankungen der Haut. Sofern es bei Tumorerkrankungen bisher keine verfügbaren Therapien gibt und der erhebliche Tumorrückgang bzw. die komplette Remission der Prüfmedikation zugeordnet werden kann, empfiehlt die FDA ORR als</p>	<p>punkt dar, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen Tumorgroße, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzte, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde. Außerdem wurden histologische Tumorbiopsien der Ziel-Läsionen von Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Das objektive Ansprechen ist definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung, an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet. Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgte zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter ergibt die Overall-Clinical-Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen (mind. 5 mm) der Anteil mit der stärksten Wichtung.</p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des End-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeigneten Endpunkt [16]. Die ORR ist gemäß FDA definiert als die Summe der Patienten mit partieller und kompletter Remission. Daher kann in dieser Situation ORR als Maß für die Antitumoraktivität der Therapie auch in einer einarmigen Studie evaluiert werden. Die EMA bestätigt zudem, dass ORR ein überzeugendes Maß für die Antitumoraktivität eines Präparates darstellt, insbesondere da für die meisten Tumoren eine Spontanremission, die zumindest die Kriterien einer PR erfüllt, ein sehr seltenes Phänomen ist [19].</p> <p>Der Beleg der Patientenrelevanz von ORR ergibt sich aus den einzelnen Komponenten, die ORR in diesen Anwendungsgebieten konstituieren. Die einzelnen Komponenten sind bereits für sich selbst patientenrelevant (s.u.) aber zu selten, als das sie einzeln belastbar ausgewertet werden können.</p> <p><u>Externe Tumormaße:</u> Durch die Lage der Basalzellkarzinome an der Hautoberfläche kann der Tumor sowohl visuell als auch palpatorisch beurteilt werden. Basalzellkarzinome sind mit der Ausnahme des sklerodermiformen Wuchstyps recht gut gegen die nicht infiltrierte Umgebung abgrenzbar. Der Dermatologe verlässt sich hier auf die genaue Beobachtung, auf die Untersuchung mittels Dermatoskopie/Auflichtmikroskopie (in der Dermatoskopie gibt es sichere Zeichen zur klinischen Diagnose eines BCC), auf den palpatorischen Befund sowie bei Bedarf auch auf Mapping-Biopsien zur Bestimmung des Tumorausmaßes. Ggf. ist auch eine ergänzende hochauflösende sonografische Untersuchung zur Bestimmung der Ausmaße des Tumors möglich.</p>	<p>punkts begründet sein. Für die sich ergebende große Spannweite in der Qualität des Ansprechens, die mit dem Endpunkt partielle Response erfasst wird, ist die Patientenrelevanz nicht abschätzbar.</p> <p>Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumorremission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten nicht eindeutig ableitbar.</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Darstellung des Endpunktes PFS erfolgt nicht detailliert für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die horizontale Ausdehnung des Tumors lässt sich mittels Zentimetermaß gut bestimmen. In der ERIVANCE-Studie wurde der maximale klinische Tumordurchmesser (nach RECIST) bestimmt. Diese Messung eignet sich als einfache Verlaufskontrolle unter Therapie.</p> <p>Die Infiltrationstiefe hingegen schätzt der Dermatologe ab, indem er die veränderte Textur der Haut und Unterhaut beurteilt und die Verschieblichkeit des Tumors zum unterliegenden Gewebe prüft. Ist die Haut mit den darunterliegenden Schichten, sprich Muskel, Knorpel oder Knochen „verbacken“, so kann eine Infiltrationstiefe klinisch je nach Lokalisation des Tumors abgeschätzt werden. Die Infiltrationstiefe kann ergänzend mittels hochauflösendem Ultraschall explorativ bestimmt werden.</p> <p>Für oberflächliche, „grasende“ BCC ist eine alleinige Beurteilung der klinischen Ausdehnung und der Ulzerationen oft die qualitativ bessere Lösung, um das Tumorsprechen zu bewerten. Gerade BCC mit Infiltration von Haut und Subkutis lassen sich mit radiologischer Bildgebung in ihren tatsächlichen Ausmaßen schlecht erfassen.</p> <p>Die radiologische Bildgebung nimmt jedoch – neben der klinischen Bewertung – in der Ausbreitungsdiagnostik des laBCC eine wichtige ergänzende Rolle ein. Für die radiologische Gesamtbeurteilung einer BCC-Infiltration in Haut, Subkutis, Knorpel, Knochen und Muskulatur werden oftmals zwei verschiedene Bildgebungen (CT für die Beurteilung der knöchernen Strukturen, MRT für die Beurteilung der Weichteile) benötigt, um die Gesamtausmaße des BCC in der Tiefe darzustellen. Ohne dieses zusätzliche Wissen kann der</p>	<p>die Einzelkomponenten aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere und ist somit in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumor zwar vom äußeren Erscheinungsbild zunächst operabel erscheinen, mit der Bildgebung jedoch kann sich dies durch einen tieferen Einblick in das darunter liegende Gewebe ändern. Mit einem kombinierten Endpunkt kann somit der Ausgangsbefund vor Therapiestart komplett umfassend dargestellt werden. In der Tumorkonferenz kann mit dem Vorliegen der klinischen Bilder in Form von Fotos und mit der Demonstration der radiologischen Bildgebung eine interdisziplinäre Entscheidung über das adäquate therapeutische Vorgehen gefällt werden.</p> <p>Problematisch kann es jedoch sein, dass die Infiltration in das umgebende Gewebe unscharf ist und daher nach radiologischen RECIST-Kriterien keine Zielläsion definiert werden kann – damit bleibt für Studienzwecke ausschließlich die Beurteilung des klinischen Befundes zur Beurteilung der Ausgangs- und Begleitbefunde.</p> <p>Die Bedeutung des kombinierten Endpunktes ist nicht nur vor Therapiestart, sondern auch im Therapieverlauf hoch. Das Therapieansprechen ist mit dem kombinierten Endpunkt bestmöglich darstellbar.</p> <p><u>RECIST-Kriterien:</u> „Ausreichend reproduzierbare morphologische Messparameter sind die einfachste Möglichkeit, die Frage des Tumoransprechens frühzeitig und reliabel zu beantworten“ [20].</p> <p>Die RECIST-Kriterien kommen bei der Beurteilung der Ausdehnung und des Therapieansprechens innerhalb klinischer Studien bei den meisten Tumoren zur Anwendung. Es gibt jedoch Tumoren, deren Therapieansprechen nicht allein mittels RECIST-Kriterien bewertet wird. Z. B. kombiniert die Cheson-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Klassifikation für Lymphome neben RECIST auch funktionelle Parameter und die Ergebnisse der Knochenmarksbiopsien zu einem Gesamtansprechen. Beim hepatozellulären Karzinom fließen in die mRECIST-Beurteilung neben den RECIST-Kriterien auch die Durchblutungssituation in den verschiedenen Kontrastmittelphasen der Bildgebung mit ein.</p> <p>In der ersten Studie zum fortgeschrittenen Basalzellkarzinom überhaupt wurde in der Studienplanung unter Einbeziehung von globalen Experten den besonderen Charakteristika des BCC Rechnung getragen und ein RECIST-basiertes Tumoransprechen mit für den Tumor typischen Eigenschaften entwickelt - ähnlich den kombinierten Endpunkten für die zuvor geschilderten Erkrankungsbilder – da RECIST allein die Erkrankungssituation nicht umfassend abdeckt hätte.</p> <p><u>Ulzeration:</u> Beim äußerlich sichtbaren Basalzellkarzinom ist der Tumorrückgang für den betroffenen Patienten unmittelbar nachvollziehbar. Er kann die Wirkung der therapeutischen Intervention sehen und bei der Tumorrückbildung zuschauen. Spricht ein Patient auf die Therapie mit Vismodegib an, so zeigt sich dies zumeist innerhalb der ersten beiden Monate in einer deutlichen Größenreduktion des Tumors (Reduktion des Tumordurchmessers und der Tumordinfiltration, d.h. das Areal wird kleiner und weicher) und in einem Abheilen der Ulzeration.</p> <p>Daneben werden die tumorassoziierten Symptome wie Nässen, Bluten und Superinfektion der Ulzeration gelindert. Für den Patienten macht sich die Linderung der Symptome in vielfacher Hinsicht im Alltag bemerkbar: weniger oder keine Verbandswechsel mehr und dadurch bedingt eine Reduktion des</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitaufwandes und der Anzahl der Arztbesuche, Normalisierung des Aussehens und oft auch des Körpergeruchs und dadurch bedingt eine Normalisierung des Tagesablaufes und der sozialen Kontakte [21, 22].</p> <p>Bei anderen Tumorentitäten macht sich ein Ansprechen der Therapie indirekt über ein Nachlassen der Tumorsymptome bemerkbar, beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom wie auch anderen Hautkrankheiten ist die Tumorreduktion bzw. der Rückgang der Hautveränderungen mit der Symptomreduktion gleichzusetzen. Ist der Rückgang des Primärtumors durch den Patienten direkt beobachtbar, so hat dies zudem einen positiven Einfluss auf das psychische Wohlbefinden des Patienten.</p> <p><u>„Neue Läsion“</u>: In der Regel existiert beim Patienten ein Primärtumor mit einer speziellen genetischen Signatur, der im Krankheitsverlauf zu streuen beginnt. Dies bedeutet, dass jeglicher Progress derselben Tumorerkrankung diesem einen Primarius zuzuordnen ist. Nur selten hat ein Patient beispielsweise zwei unabhängige Magenkarzinome oder zwei sich voneinander unabhängig entwickelnde Lungenkarzinome. Beim Basalzellkarzinom ist dies anders. Bedingt durch multiple externe Einflüsse auf das größte Organ des Menschen oder eine Prädisposition durch den Hauttyp können mehrere Tumoren im Verlauf des Lebens entstehen, die sich völlig unabhängig voneinander entwickeln [23]. Sie können ein unterschiedliches genetisches Veränderungsmuster zeigen, d.h. in der Entstehung des Tumors ist es in mehreren Schritten an unterschiedlichen Lokalisationen zu unterschiedlichen Mutationen gekommen. Daher ist das Auftreten eines „neuen“ BCC ein sehr scharfer Parameter, der das lokale Ansprechen des Tumors (dessentwegen die The-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abs. 2; Sei- te 6, Abs. 5; Sei- te 8, Abs. 1&2; Seite 16, Abs. 3	<p>rapie begonnen wurde) außer Acht lässt.</p> <p>Alle dargestellten Komponenten sind bereits für sich selbst patientenrelevant. Die ORR, die sich für das laBCC aus diesen Komponenten konstituiert, ist damit auch patientenrelevant. Die Patientenrelevanz der ORR lässt sich auch unmittelbar aus den Patientenbildern in den Publikationen der Phase-I Studie, der ERIVANCE-Studie und der US EAP-Studie ableiten [24-26]</p> <p>b) Interpretation der Effekte von Endpunkten aus einarmigen Studien/Verwendbarkeit für die Ableitung von Behandlungseffekten bei externer historischer Kontrolle</p> <p>Die Endpunkte OS, PFS und ORR sowie HrQoL sollen im Folgenden vor dem Hintergrund der spezifischen Studiensituation in der ‚ERIVANCE‘ betrachtet werden.</p> <p><u>OS/PFS</u>: Die Endpunkte OS und PFS können als unterschiedliche Endpunkte analysiert werden. Dabei gilt es bei einarmigen Studien, folgende Einschränkungen zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-to-event (TTE): Time-to-event-Endpunkte sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung wie auch der Verlauf unter BSC ist bei mBCC und laBCC wie bei vielen anderen Krebsarten zu variabel [16, 27] , so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können. Da zudem aus- 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesprochen wenig publiziert ist, können auch keine, wie auch immer gearteten, unadjustierten historischen Vergleiche durchgeführt werden. Es ergibt sich somit keine Möglichkeit den Behandlungseffekt im Vergleich zur ZVT zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlebensraten, z. B. 1-Jahres-Überlebensrate: Überlebensraten sind in einarmigen Studien ebenfalls nicht adäquat interpretierbar. Da so wenig zum natürlichen Verlauf bzw. dem Verlauf unter BSC publiziert ist, stehen zudem keine externen Informationen zur Verfügung, die es ermöglichen würden, einen Behandlungseffekt gegenüber der ZVT zu bestimmen. <p>Grundsätzlich können OS und PFS sowohl als TTE wie auch als Rate für den Verum-Arm verlässlich geschätzt werden. Ohne einen Kontrollarm ist es aber unmöglich, den Behandlungseffekt zu quantifizieren. Dies gilt insbesondere dann, wenn keine publizierten Daten für einen unadjustierten historischen Vergleich zur Verfügung stehen.</p> <p><u>ORR</u>: Für den Endpunkt ORR gilt es, bei einarmigen Studien folgende Einschränkungen zu beachten:</p> <p>Zur ORR unter BSC und beim natürlichen Verlauf ist kaum etwas publiziert. Allerdings ergibt sich hier die Möglichkeit, einen unadjustierten historischen Vergleich durchzuführen, aufgrund einer spezifischen Besonderheit des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Für diese Erkrankung sind keine Spontanremissionen bekannt [28] und die Patienten sind austherapiert. Die objektive Ansprechrate kann sehr verlässlich vorhergesagt werden. Sie beläuft sich</p>	<p>Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms unter Best-Supportive-Care zu erwarten sind. Eine Rate an Spontanremissionen in Höhe der in der ERI-VANCE-Studie beobachteten Größenordnungen für die</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund fehlender Spontanremissionen auf null Prozent. Hierbei ist Voraussetzung dass SD nicht Teil der ORR-Definition ist.</p> <p><u>HrQoL</u>: Der Endpunkt HrQoL kann mittels unterschiedlicher Bezugspunkte ausgewertet werden, z. B. als Änderung zum Ausgangswert oder als Responder-Analyse. Für diese Auswertungen gilt allgemein, dass sie in einarmigen Studien nicht adäquat interpretiert werden können. Da wie oben bereits erwähnt, für das laBCC und das smBCC ausgesprochen wenig publiziert ist, können auch für die HRQoL keine, wie auch immer gearteten, unadjustierten historische Vergleiche durchgeführt werden. Hier kommt erschwerend hinzu, dass für eine nicht verblindete Erhebung ein starkes Verzerrungspotential angenommen werden muss. Da eine einarmige Studie per se unverblindet ist, hätte auch bei Vorliegen weiterer Daten für den historischen Vergleich der Effektschätzer ein hohes Verzerrungspotential.</p> <p>Unabhängig von der hohen Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann hier kein historischer Vergleich durchgeführt werden, da die Ergebnisse nur in Bezug auf ein Kontrollergebnis interpretierbar sind, das aber nicht vorliegt.</p> <p><u>UE</u>: Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse kann im Kontext einer einarmigen Studie ausgewertet und interpretiert werden, da ausgeschlossen werden kann, dass die Patienten vorsätzlich oder absichtsvoll (schwere) Nebenwirkungen bekommen. Der Vergleich häufiger, spezifischer und schwerer unerwünschter Ereignisse ist immer möglich und stellt einen konservativen Ansatz</p>	<p>Patientengruppen mit kompletter Remission (18,3 %) ist in der Literatur nicht belegt. Das Ausmaß des Effektes des Endpunktes ORR ist insgesamt nicht abschätzbar.</p> <p>Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dar.</p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Die objektive Ansprechrage kann in diesem Fall nicht nur für den Verum-Arm bestimmt werden, sondern auch deren Äquivalent die Spontanremission in einem historischen, nicht mitlaufenden Kontrollarm, unabhängig ob es sich hierbei um BSC oder den natürlichen Verlauf der Erkrankung handelt. Damit ist ein Behandlungseffekt gegenüber einer (nicht mitlaufenden) Kontrolle ableitbar. (2) Häufige, spezifische und schwere UE können ebenfalls bei einarmigen Studien interpretiert und mit der Normalpopulation bzw. gegenüber dem ‚Grundrauschen‘ verglichen werden. <p>Zusammenfassung Eignung der ERIVANCE-Studie</p> <p>Die ERIVANCE-Studie ist grundsätzlich geeignet, Informationen zu Vismodegib in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Sie enthält patientenrelevante Endpunkte, die so erhoben sind, dass sie in ähnlicher Weise auch aus der Literatur für eine historische Kontrolle erfasst werden können. Sie erfüllt damit die in der IQWiG Nutzenbewertung aufgelisteten Vorbedingungen an einarmige Studien. Zusammen mit dem externen Kontrollarm kann ein historischer Vergleich durchgeführt werden, um einen bedeutsamen Effekt ableiten zu können. Die Bewertung der Effektgröße erfolgt in einem nachfolgenden Schritt.</p>	<p>eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der Schadensaspekte ebenfalls nur Anhaltspunkte zur Sicherheit ableiten lassen.</p> <p>Siehe obige Ausführungen (S. 64/65) zu diesen Argumenten des Stellungnehmers.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die grundsätzliche Eignung der ERIVANCE-Studie insbesondere hinsichtlich der Patientenpopulation, der zulassungsgemäßen Gabe von Vismodegib und der Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten sollte im Rahmen der Nutzenbewertung erneut geprüft werden. Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC mit „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bewertet werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 52-66) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.1 „Untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zulassungspopulation“ und weitere Ausführungen (2.3 „Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten“).</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Seite 5, Abs. 2; Seite 8, Abs. 2; Seite 9, Abs. 1; Seite 16, Abs. 3;</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>3 Informationen über die zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG beschreibt als weitere Voraussetzung das Vorhandensein von hinreichenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte. Die Daten zur ZVT müssen eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Nachfolgend wird daher dargestellt, inwieweit hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>3.1 Spontanremissionen als Äquivalent zur ORR</p> <p>Im natürlichen Verlauf von laBCC und smBCC sind Ausprägungen der Krankheit denkbar, die spontan Ähnlichkeit mit dem Aussehen der Krankheit beim Einsetzen des objektiven Ansprechens haben und aufgrund dessen mit einem Tumoransprechen durch die Therapie verwechselt werden könnten. Das führt zur Frage, ob beim laBCC und smBCC Spontanremissionen überhaupt vorkommen und, wie diese Spontanremissionen ggf. aussehen. Spontanremissionen können als Äquivalent zur ORR gesehen werden.</p> <p>Der Begriff Spontanremission nach Everson und Cole (1966) bezeichnet ein komplettes oder teilweises Verschwinden eines bösartigen Tumors in Abwesenheit aller Behandlungen oder mit Behandlungen, für die bisher kein Wirksamkeitsnachweis geführt werden konnte [29-31].</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 63-67) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.3 b) „Interpretation der Effekte von Endpunkten aus einarmigen Studien/Verwendbarkeit für die Ableitung von Behandlungseffekten bei externer histo-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite	<p>Dies entspricht der Operationalisierung von ORR in der ERIVANCE, in der lediglich Patienten mit CR und PR als ORR gewertet wurden [3]. SD war gemäß FDA-Guideline nicht Teil der Definition [16].</p> <p>In der Literatur sind dieser Definition folgend keine Spontanremissionen eines aBCC beschrieben. Eine Spontanremission im Falle eines laBCC würde bedeuten, dass bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor ohne äußeres Zutun entweder eine partielle oder komplette Remission des Tumors zu beobachten wäre, d.h. eine Reduktion bzw. ein Verschwinden einer ausgedehnten Tumorerkrankung mit Rückgang von Durchmesser und Infiltration sowie ein selbständiges Abheilen der bestehenden Ulzeration. Im Falle eines mBCC wäre eine Spontanremission mit dem selbständigen Rückgang oder dem Verschwinden der Metastasen in der Bildgebung gleichzusetzen.</p> <p>Es werden in der Literatur Fälle von Spontanremissionen bei anderen Tumorarten oder bei frühen BCC Stadien berichtet. Bei einigen Tumorerkrankungen wie z. B. dem Bronchial- oder Kolonkarzinom sind Spontanremissionen äußerst selten. Bei malignen Melanomen, malignen Lymphomen und kindlichen Neuroblastomen treten Spontanremissionen relativ betrachtet etwas häufiger auf. Auf diese Tumoren entfallen mehr als 50% der Spontanremissionen [30, 31].</p> <p>Eine definitionsgemäße Spontanremission von aBCC ist in der Literatur nicht beschrieben. Die hierzu durchgeführten Literaturrecherchen, die vom IQWiG als vollständig bewertet wurden, lieferten keine Ergebnisse [1, 11].</p> <p>Das BCC ist kein typisch immunogener Tumor. Das Tumorstroma fällt weder</p>	<p>rischer Kontrolle“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15, Abs. 2,3&5	<p>durch ein ausgeprägtes Entzündungszellinfiltrat auf, noch kann die Entzündung oder die Wundheilung verbliebenen Resttumor nach Lokaltherapie eliminieren [32, 33]. Alle Beobachtungen zu Spontanremissionen bei BCC wurden an VORTHERAPIERTEN Patienten gemacht, d.h. es kam eine Therapie zum Einsatz, welche den vorhandenen Tumor bereits größtenteils zerstörte oder beseitigte. Wurde bis in die 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts noch angenommen, dass ein BCC nach inkompletter Resektion nicht rezidiviere, so konnten Robinson und Kollegen [34] in einer großen prospektiven Untersuchung belegen, dass Spontanremissionen nach inkompletter Resektion eines BCC nicht auftreten. Im Gegenteil, es wurde festgestellt, dass im Narbenareal, z. B. unter Lappenplastiken, der Tumor lange unerkannt weiterwachsen kann und in der Folge größere und kompliziertere chirurgische Interventionen notwendig sind.</p> <p>Gäbe es Spontanremissionen würden sie mittels der in der Studie eingesetzten Messmethoden für ORR als therapiebedingte ORR dokumentiert werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der Literatur keine Belege für Spontanremissionen bei laBCC und bei smBCC gefunden wurden und die Theorie Spontanremissionen in diesen fortgeschrittenen Stadien auch nicht erwarten lässt.</p> <p>3.2 Abschätzung des Effektes der ZVT auf Spontanremissionen</p> <p>In der Bewertung zum Ergebnis des historischen Vergleichs und zur Evidenzkategorie müssen vorab zwei Aspekte der IQWiG-Bewertung betrachtet wer-</p>	<p>Zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes der Therapie mit Vismodegib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abs. 4&5; Seite 9, Abs. 1&2; Seite 20, Abs. 1,2&3f.; Seite 22, Abs. 1	<p>den. Der erste Aspekt ist Evidenzgenerierung für die Wirksamkeitsendpunkte in der historischen Kontrolle. Dies ist eine wichtige Vorbedingung für die Wertigkeit des historischen Vergleichs. Der zweite Aspekt sind Anmerkungen über den historischen Vergleich und dessen Annahmen, insbesondere der Effekt der ZVT auf den Endpunkt ORR.</p> <p>Dafür wird folgendes Vorgehen gewählt und im Anschluss näher erläutert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prüfung von Aussagen in medizinischen Lehrbüchern - Generierung von Aussagen zur Wirksamkeit von BSC in den Indikationen - Prüfung der Aussage - Historischer Vergleich unter Verwendung der geprüften Aussage - Veränderung des Evidenzgrades <p>Gemäß IQWiG gilt, dass <i>[...] die Annahme, dass unter BSC keine Verbesserung auftreten kann, nur darauf beruht, dass der pU keine gegenteiligen Daten identifiziert hat. Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme</i> [1].</p> <p>Hier scheinen zwei Dinge beachtenswert: (i) ‚Beweise‘ kann in einer empirischen Wissenschaft ohnehin niemand liefern, (ii) das Fehlen einer Falsifikation ist bei methodisch korrektem Vorgehen und einer Aussage zu Standardwissen im Fachgebiet das klassische Verfahren, um eine solche Aussage zu</p>	<p>durchgeführt. Die Wirksamkeit von Best-Supportive-Care auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte für Spontanremissionen als nicht vorhanden festgesetzt und eine Steigerung des objektiven Ansprechens unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zu erwarten sind. Eine Rate an Spontanremissionen in Höhe der in der ERIVANCE-Studie beobachteten Größenordnungen für die Patientengruppen mit kompletter Remission (18,3 %) ist in der Literatur nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prüfen. Dies soll im Folgenden dargestellt haben. Vorab müssen (All-) Aussagen und Wahrscheinlichkeitsaussagen (Hypothesen) strikt unterschieden werden. Für beide gilt das Falsifikationsprinzip, aber die Falsifikation läuft unterschiedlich ab. Die folgende Darstellung bezieht sich auf die (All-) Aussagen.</p> <p>Es stellt sich die Frage, wie in den empirischen Wissenschaften ‚Wissen‘ geprüft wird. Der gängigste Ansatz in der Wissenschaftstheorie folgt Poppers Kritischem Rationalismus [35]. Mit dem Abgrenzungskriterium der Falsifizierbarkeit hat Popper ein rationales, systematisches und objektives, (iSv intersubjektiv) nachprüfbares Instrument geliefert. Die Popper’sche Forschungslogik ist selbst keine empirische Theorie sondern eine Methodenlehre.</p> <p>Eine Theorie kann nach Popper nur dann empirisch sein, wenn es möglich ist, dass ihr Beobachtungssätze widersprechen. Unterhalb der Ebene der Theorien finden sich die Aussagen, diese müssen unmittelbar falsifizierbar sein, um als empirisch-wissenschaftlich zu gelten. Falsifizierbarkeit ist somit ein Kriterium, das empirische von nicht-empirischen Aussagen abgrenzen soll. Sie ist damit gleichzeitig eine Eigenschaft von Aussagen. Eine Aussage ist genau dann falsifizierbar, wenn es einen Beobachtungssatz gibt, mit dem die Aussage angreifbar ist; der sie also widerlegt, wenn er zutrifft.</p> <p>Nach Popper ist der Hauptzweck der wissenschaftlichen Methode zu verhindern, dass eine Falsifikation umgangen wird [35].</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für eine Prüfung ist eine in der ‚Scientific community‘ akzeptierte (All-) Aussage (i.e. eine Aussage, des Standard- bzw. Lehrbuchwissens) Voraussetzung. Diese gilt als korrekt bis zu deren Falsifikation. Die dem historischen Vergleich zugrundeliegende medizinische Standardwissen-Aussage lautet: Es gibt keine Spontanremissionen in den Teilindikationen laBCC und mBCC. Die Falsifikationsstrategie einer solchen Aussage ist der Beleg oder mindestens die Dokumentation von mindestens einer Spontanremission in diesen Teilindikationen in der Literatur. Wegen der Seltenheit eines solchen Verlaufes wurde von einem positiven Publikationsbias ausgegangen, d.h., wenn es eine solche Spontanremission gäbe, dann wäre diese als Einzelfall sicher beschrieben worden. Als Konsequenz aus dem positiven Publikationsbias würde sicher jede Spontanremission auch publiziert.</p> <p>Da trotz umfassender und akzeptierter Literaturrecherche [1] kein Fall einer Spontanremission gefunden wurde, konnte diese medizinische Standardwissensaussage nicht falsifiziert werden. Damit gelten die Aussage und der Wert des Anteils von Spontanremissionen unter Therapie mit BSC (historische Kontrolle) in den beiden Teilindikationen als bekannt. Der Wert für Spontanremissionen beträgt null Prozent.</p> <p>3.3 Abschätzung des Effektes der ZVT auf unerwünschte Ereignisse</p> <p>Bei einarmigen Studien ist zur Beurteilung der Sicherheit die Bezugspopulation die normale Bevölkerung. Dies gilt insbesondere, wenn die Therapie BSC ist und damit auf einen fehlenden Therapiestandard hinweist. BSC selbst ist durch eine so große Vielfalt patientenindividueller Maßnahmen gekennzeichnet.</p>	<p>Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3ff.; Seite 23, Abs. 2 Seite 4, 4&5ff.; Seite 6, Abs. 3; Sei- te 7, Abs. 3&4; Seite 10, Abs. 2; Sei-	<p>3.5 Zweckmäßige Vergleichstherapie beim smBCC</p> <p>Die vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten mit smBCC sind [36]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, ist die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Strahlentherapie - Für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Operation - Für Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care <p>Alle drei genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind rein palliative Maßnahmen. Der pU stimmt mit dem IQWiG überein, dass im Anwendungsgebiet smBCC in bestimmten therapeutischen Situationen operative Maßnahmen oder Bestrahlungen ohne kurative Intention Teil der patientenindividuell optimierten Therapie sein können. Operation und Strahlentherapie können entweder als ein Bestandteil von BSC oder als eigenständige palliative Maßnahmen im Sinne von BSC eingeordnet werden. Da es jedoch kein standardisiertes Vorgehen beim metastasierten Basalzellkarzinom gibt, insbesondere angesichts der Seltenheit der Patienten, sondern nur Therapieregime für den Einzelfall, erscheint die Unterteilung artifiziell.</p> <p>Um diese Frage systematisch zu untersuchen, wurde nachträglich eine Neubewertung der Treffer aus der Literaturrecherche zu BSC bei mBCC vorge-</p>	<p>Der G-BA hat von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst. Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff Best-Supportive-Care subsummiert und aufgeführt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
te 12, Abs. 1,2&3f f.; Seite 13, Abs. 1	<p>nommen. Dabei wurden alle der ursprünglich 129 erhaltenen Treffer (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.1.2, S. 113ff des vorgelegten Dossiers [11]), die aufgrund des Kriteriums A2 (Intervention) bereits bei der Evaluierung anhand Titel/Abstract aussortiert worden waren, nachträglich im Volltext beschafft und zusammen mit den in der deskriptiven Auswertung zu BSC bei mBCC bereits im Dossier dargestellten Volltexten hinsichtlich berichteter Resultate zur Wirksamkeit von operativen Maßnahmen und/oder Strahlentherapie re-evaluiert. Das Ergebnis dieser nachträglichen Bewertung von insgesamt 13 zusätzlichen Publikationen wird in Anhang 2 in Tabellenform dargestellt. Letztlich konnte durch diese Vorgehensweise jedoch keine weitere relevante Publikation identifiziert werden.</p> <p>Eine einzige identifizierte Publikation [37] berichtet über einen zweifelsfrei als smBCC einzuordnenden Fall, der sowohl durch operative Maßnahmen als auch Bestrahlung jeweils offenbar eine Verbesserung der Krankheitssituation erfahren hat. Beide Maßnahmen wurden jedoch hier nicht in einem palliativen Setting sondern mit kurativer Intention angewendet. Alle (nach-)ausgewerteten Volltexte tragen jedoch wegen der Heterogenität der berichteten Fälle und der begrenzten Interpretierbarkeit der berichteten Resultate nichts dazu bei, einen tragfähigen Informationspool für die Generierung eines historischen Vergleichs zu schaffen. Diese Erkenntnis gilt ungeachtet der Frage, ob Operation/Strahlentherapie jeweils als separate eigenständige Vergleichstherapien gelten oder ob sie als Teil der BSC betrachtet werden.</p> <p>Es ergibt sich durch eine separate Darstellung von Operation und Strahlentherapie als eigenständige ZVTs keine veränderte Bewertung oder Aussage.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abs. 4; Seite 9, Abs. 2; Seite 20,	<p>Aus den vom IQWiG angeführten Fallbeschreibungen zu operativen Verfahren selbst bei Fernmetastasen des BCC [38-40] lässt sich kein palliativer Charakter der Behandlung ableiten. Vielmehr scheint in diesen Fällen die Operation mit kurativer Intention durchgeführt worden zu sein.</p> <p>3.6 Zusammenfassung der Einzelfälle zu Kohorten</p> <p>Die im Value Dossier dargestellten Einzelfallberichte zur Wirksamkeit der ZVT in den Indikationen laBCC und smBCC zeichnen sich durch einen äußerst hohen Grad an Heterogenität Patientencharakteristika, Art der beschriebenen Behandlungsmaßnahmen und Angaben zu relevanten Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten aus. Im Vismodegib-Dossier zur Nutzenbewertung wurde daher die Vergleichskohorte lediglich rein deskriptiv gebildet (S. 106-111 und S. 118-123 im Modul 4A des Dossiers [11]).</p> <p>Um den Anforderungen des IQWiG [1] gerecht zu werden, wird im Folgenden der Versuch einer Kohortenbildung aus den im Dossier bereits deskriptiv dargestellten Fallberichten unternommen. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse aller identifizierten Fälle in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit tabellarisch entsprechend der ZVT zusammengefasst. Unterschiede in den Patientencharakteristika, der Art der Behandlung sowie der Operationalisierung der Endpunkte wurden wegen der sehr geringen Fallzahl nicht berücksichtigt. Die resultierenden Kohorten sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
Abs. 1	<p>Tabelle 1: Kohorte BSC bei laBCC (n=7)</p> <table border="1" data-bbox="280 638 1288 1129"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>Endpunkt</th> <th>n (Anzahl Fälle)</th> <th>Effektgröße (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>Überlebenszeit</td> <td>5 (71,4%)</td> <td>1 Tag – 18 Monate ^{a*}</td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td>Ansprechen</td> <td>2 (28,6%)</td> <td>CR (n=1) ^{***}, PD (n=1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Spontanremission^b</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Lebensqualität</td> <td>Verbesserung der QoL</td> <td>0</td> <td>Nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td>Patient Compliance</td> <td>1 (14,3%)</td> <td>Verbesserung</td> </tr> <tr> <td>Sicherheit/Toxizität</td> <td>UE</td> <td>0</td> <td>Nicht berichtet</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a zwei Todesfälle von Patienten im terminalen Stadium; zwei nicht abgeschlossene Beobachtungszeiträume (Überlebenszeiten ≥ 14 bzw ≥ 16 Monate); Bezugszeitpunkte unterschiedlich (nach Initialdiagnose ↔ nach OP)</p> <p>^b Spontanremission nach Everson und Cole (1966)</p> <p>* alle berichteten Überlebenszeiten: 1 Tag, 7 Tage, ≥ 14 Monate ohne Bezugszeitpunkt, ≥ 16 Monate nach OP, 18 Monate nach Initialdiagnose.</p> <p>** alle Angaben mit \geq bezeichnen Momentaufnahmen</p>	Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)	Mortalität	Überlebenszeit	5 (71,4%)	1 Tag – 18 Monate ^{a*}	Morbidität	Ansprechen	2 (28,6%)	CR (n=1) ^{***} , PD (n=1)		Spontanremission ^b	0	0	Lebensqualität	Verbesserung der QoL	0	Nicht berichtet	Patient Compliance	1 (14,3%)	Verbesserung	Sicherheit/Toxizität	UE	0	Nicht berichtet	
Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)																										
Mortalität	Überlebenszeit	5 (71,4%)	1 Tag – 18 Monate ^{a*}																										
Morbidität	Ansprechen	2 (28,6%)	CR (n=1) ^{***} , PD (n=1)																										
	Spontanremission ^b	0	0																										
Lebensqualität	Verbesserung der QoL	0	Nicht berichtet																										
	Patient Compliance	1 (14,3%)	Verbesserung																										
Sicherheit/Toxizität	UE	0	Nicht berichtet																										

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>*** Rieger et al., 2009 [41]: Hierbei handelt es sich nicht um eine Spontanremission gemäß Definition nach Everson und Cole [29]. Quellpublikationen: [41-47].</p> <p>Eine Publikation aus 2009 [41] berichtet zwar von der „Spontanremission“ zweier großer BCC nach ausgedehnter, jedoch inkompletter Resektion von Tumorinfiltrationen im Knochen.. Erstens handelt es sich hierbei nicht um eine Spontanremission gemäß Definition, zweitens darf hier nicht außer Acht gelassen werden, dass in diesem Fall weder eine Verlaufsbildgebung noch Verlaufsbiopsien beschrieben worden sind, sondern die Beurteilung der Remissionen ausschließlich klinisch erfolgte. Unter den gezeigten reepithelisierten Arealen kann der Tumor in der Tiefe dennoch fortschreiten.</p> <p>Tabelle 2: Kohorte BSC bei mBCC (n=6)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>Endpunkt</th> <th>n (Anzahl Fälle)</th> <th>Effektgröße (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Mortalität</td> <td>Überleben ja/nein</td> <td>6 (100%)</td> <td>2x ja, 4x nein</td> </tr> <tr> <td>Überlebenszeit</td> <td>5 (83,3%)</td> <td>7 Tage – 18 Monate ^{a*}</td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td>Ansprechen</td> <td>1 (16,7%)</td> <td>PD (n=1)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)	Mortalität	Überleben ja/nein	6 (100%)	2x ja, 4x nein	Überlebenszeit	5 (83,3%)	7 Tage – 18 Monate ^{a*}	Morbidität	Ansprechen	1 (16,7%)	PD (n=1)	
Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)														
Mortalität	Überleben ja/nein	6 (100%)	2x ja, 4x nein														
	Überlebenszeit	5 (83,3%)	7 Tage – 18 Monate ^{a*}														
Morbidität	Ansprechen	1 (16,7%)	PD (n=1)														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
		Spontanremission ^b	0	0								
	Lebensqualität	Wohlbefinden	2 (33,3%)	2x stabil (1x ECOG-PS=1, 1x „alive and well“)								
	Sicherheit/Toxizität	UE	1 (16,7%)	therapierefraktäre Hyperkalzämie								
<p>^a ein Todesfall eines Patienten im terminalen Stadium; zwei nicht abgeschlossene Beobachtungszeiträume (Überlebenszeiten ≥ 6 bzw ≥ 14 Monate); Bezugszeitpunkte unterschiedlich (nach Initialdiagnose\leftrightarrow ohne Bezugszeitpunkt)</p> <p>^b Spontanremission nach Everson und Cole [29]</p> <p>* alle berichteten Überlebenszeiten: 7 Tage, <5 Monate, ≥ 6 Monate, ≥ 14 Monate (jeweils ohne Bezugszeitpunkt), 18 Monate nach Initialdiagnose.**</p> <p>** alle Angaben mit \geq bezeichnen Momentaufnahmen</p> <p>Quellpublikationen: [42-44, 48-50]. Einige Publikationen tauchen bei mehreren Kohorten auf, da in den Fällen vom Einsatz mehrerer Therapien berichtet wird. Dadurch entstehen in den Tabellen einige Redundanzen.</p> <p>Tabelle 3: Kohorte OP bei mBCC (n=5)*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>Endpunkt</th> <th>n (Anzahl Fälle)</th> <th>Effektgröße (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>Überlebenszeit</td> <td>5 (100%)</td> <td><5 Monate - ≥ 7 Jahre</td> </tr> </tbody> </table>					Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)	Mortalität	Überlebenszeit	5 (100%)	<5 Monate - ≥ 7 Jahre
Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)									
Mortalität	Überlebenszeit	5 (100%)	<5 Monate - ≥ 7 Jahre									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			^{a**}	
	Morbidität	Ansprechen	4 (80%)	CR (n=3) ^{****} , SD (n=1) ^b
		Spontanremission ^c	0	0
	Lebensqualität	Wohlbefinden	1 (20%)	stabil („doing well“)
	Sicherheit/Toxizität	UE	1 (20%)	therapierefraktäre Hyperkalzämie
<p>^a in den länger überlebenden Fällen jeweils nur lokale (Haut-) Metastasen; eine Ausnahme: Patient mit Knochenmetastasen und ≥ 4 Jahren Überleben nach Kombination von OP und Bestrahlung</p> <p>^b mit einer Ausnahme werden jeweils nur lokale (Haut-) Metastasen beschrieben.</p> <p>^c Spontanremission nach Everson und Cole [29]</p> <p>* Es ist bei allen 5 dargestellten Fällen nicht gesichert, dass die OP ohne kurative Intention lediglich in einem palliativen Setting durchgeführt wurde. Die Eignung der Fälle für das vorliegende Dossier ist daher fraglich.</p> <p>** alle berichteten Überlebenszeiten: <5 Monate, ≥ 3 Jahre, ≥ 4 Jahre, 5 Jahre, ≥ 7 Jahre.***</p> <p>*** alle Angaben mit \geq bezeichnen Momentaufnahmen</p> <p>****Hartmann et al., 1986 [37]: Die OP wurde hier im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes mit kurativer Intention durchgeführt. Das Ansprechen ist histologisch nicht gesichert.</p> <p>Quellpublikationen: [37, 48, 50]. Einige Publikationen tauchen bei mehreren Kohorten auf, da in den Fällen vom Einsatz mehrerer Therapien berichtet wird. Dadurch entstehen in den Tabel-</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>len einige Redundanzen.</p> <p>Tabelle 4: Kohorte Strahlentherapie bei mBCC (n=4)</p> <table border="1" data-bbox="277 660 1301 1123"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>Endpunkt</th> <th>n (Anzahl Fälle)</th> <th>Effektgröße (Spanne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Mortalität</td> <td>Überleben ja/nein</td> <td>4(100%)</td> <td>1x ja, 3x nein</td> </tr> <tr> <td>Überlebenszeit</td> <td>3 (75%)</td> <td><5 Monate - ≥4 Jahre a**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Morbidität</td> <td>Ansprechen</td> <td>2 (50%)</td> <td>SD (n=1)****, PD (n=1)</td> </tr> <tr> <td>Spontanremission^b</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität</td> <td>Wohlbefinden</td> <td>0</td> <td>nb</td> </tr> <tr> <td>Sicherheit/Toxizität</td> <td>UE</td> <td>1 (25%)</td> <td>therapierefraktäre Hyperkalzämie</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Metastasen in einem Fall nur vermutet, nicht histologisch bestätigt</p> <p>^b Spontanremission nach Everson und Cole [29]</p> <p>* Es ist bei allen 4 dargestellten Fällen nicht gesichert, dass die Strahlentherapie ohne kurative Intention lediglich in einem palliativen Setting durchgeführt wurde. Die Eignung der Fälle für das vorliegende Dossier ist daher fraglich.</p> <p>** alle berichteten Überlebenszeiten: <5 Monate, 18 Monate, ≥4 Jahre.***</p> <p>*** alle Angaben mit ≥ bezeichnen Momentaufnahmen</p>	Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)	Mortalität	Überleben ja/nein	4(100%)	1x ja, 3x nein	Überlebenszeit	3 (75%)	<5 Monate - ≥4 Jahre a**	Morbidität	Ansprechen	2 (50%)	SD (n=1)****, PD (n=1)	Spontanremission ^b	0	0	Lebensqualität	Wohlbefinden	0	nb	Sicherheit/Toxizität	UE	1 (25%)	therapierefraktäre Hyperkalzämie	
Endpunktkategorie	Endpunkt	n (Anzahl Fälle)	Effektgröße (Spanne)																									
Mortalität	Überleben ja/nein	4(100%)	1x ja, 3x nein																									
	Überlebenszeit	3 (75%)	<5 Monate - ≥4 Jahre a**																									
Morbidität	Ansprechen	2 (50%)	SD (n=1)****, PD (n=1)																									
	Spontanremission ^b	0	0																									
Lebensqualität	Wohlbefinden	0	nb																									
Sicherheit/Toxizität	UE	1 (25%)	therapierefraktäre Hyperkalzämie																									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>**** Auch hier wurde die Radiotherapie mit kurativer Intention durchgeführt [37].</p> <p>nb= nicht berichtet</p> <p>Quellpublikationen: [37, 42, 48, 50]. Einige Publikationen tauchen bei mehreren Kohorten auf, da in den Fällen vom Einsatz mehrerer Therapien berichtet wird. Dadurch entstehen in den Tabellen einige Redundanzen.</p> <p>Die gebildeten Kohorten sind in sich jeweils sehr heterogen. Insgesamt führt diese geänderte Darstellung deshalb zu keinen anderen Ergebnissen und damit zu keinem Mehrwert für die Analyse mittels des historischen Vergleichs.</p> <p>Daher ist im Hinblick auf CR und PR eine Wirksamkeit von BSC, palliativer Strahlentherapie und palliativer Operation von 0 anzunehmen. Hinsichtlich SD und PD ist von einem unbekanntem Effekt auszugehen.</p> <p>Zusammenfassung zu den Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Für die Endpunkte OS, PFS und Lebensqualität liegen weder für laBCC noch für smBCC Daten zur Wirksamkeit von BSC vor, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Da aufgrund des Fehlens von Spontanremissionen beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom für BSC eine Remissionsrate von 0% angenommen werden kann, liegen für diesen in dieser Indikation patientenrelevanten Endpunkt hinreichende Daten vor, die eine Abschätzung</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 63-67) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.3 b) „Interpretation der Effekte von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Größe des Effektes von Vismodegib erlauben. Stellt man unerwünschte Ereignisse in den Kontext der Gesamtbevölkerung, so ergibt sich, dass auch hier hinreichende Daten für eine konservative Abschätzung der Größe des Effektes von Vismodegib vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten um eine Neubewertung des Zusatznutzens, da aus Sicht des pU hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vorliegen. Der zuvor erbrachte Nachweis des Nicht-Auftretens von Spontanremissionen in der Indikation laBCC und smBCC sollte akzeptiert werden. Da aufgrund des Fehlens von Spontanremissionen beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom für BSC eine Remissionsrate von 0% angenommen werden kann, liegen für diesen in dieser Indikation patientenrelevanten Endpunkt hinreichende Daten vor, die eine Abschätzung der Größe des Effektes von Vismodegib erlauben. Dies gilt ebenso für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse, die in den Kontext der Gesamtbevölkerung gestellt werden können.</p> <p>Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet werden.</p>	<p>Endpunkten aus einarmigen Studien/Verwendbarkeit für die Ableitung von Behandlungseffekten bei externer historischer Kontrolle“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9, Abs. 2; Sei- te 20, Abs. 2; Sei- te 22, Abs. 1&2	<p>Anmerkung:</p> <p>4 Abschätzung des Effektes mittels historischem Vergleich</p> <p>Mittels des historischen Vergleichs ist die Größe des Effektes zu prüfen. Der aus den vorhandenen Daten zu Vismodegib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geschätzte Effekt muss so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.</p> <p>4.1 Historischer Vergleich mittels ORR</p> <p>Um die Größe des Effektes von Vismodegib gegenüber der ZVT, d.h. den Zusatznutzen, abzuschätzen, wurde ein historischer Vergleich von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Grundlage des historischen Vergleichs waren die Ergebnisse der ERIVANCE-Studie und alle mittels Literaturrecherche identifizierten Ergebnisse zur ZVT. Die anderen Studien (STEVIE-Studie, US EAP-Studie und Phase I Studie) zu Vismodegib wurden aus den in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 im Dossier [11] beschriebenen Gründen nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen.</p> <p>Da in der Literatur keine Aussagen zum Effekt von BSC auf die patientenrelevanten Endpunkte OS, PFS, HrQoL und UE gefunden wurden, beruhen die Aussagen des historischen Vergleiches auf dem Endpunkt ORR und einer beschreibenden Einschätzung der UE verglichen mit der Normalbevölkerung. Hier wurde die in der ERIVANCE-Studie zum final-konfirmatorischen Datenschnitt gemessene IRF-bewertete ORR von Vismodegib einem unter BSC</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 63-67) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.3 b) „Interpretation der Effekte von Endpunkten aus einarmigen Studien/Verwendbarkeit für die Ableitung von Behandlungseffekten bei externer historischer Kontrolle“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angenommenen Ansprechen von 0 gegenübergestellt. Diese beruht auf der bereits erläuterten Annahme, dass weder bei laBCC noch bei smBCC Spontanremissionen bekannt sind und Best Supportive Care keine spezifisch gegen den Tumor gerichtete Wirkung hat.</p> <p>Der historische Vergleich untersucht die Unterschiede zwischen den Spontanremissionen unter BSC im Vergleich zur ORR (PR bzw. CR) unter Vismodegib. Da für andere Endpunkte unabhängig von deren Patientenrelevanz keine Werte für die historische Kontrolle gefunden wurden, ist für diese ein historischer Vergleich auch nicht durchführbar. Dies ist aus Sicht des pU keine Einschränkung, da bei allen Vergleichen gegen eine externe Kontrolle eine Einschränkung der möglichen analysierbaren Endpunkte stattfindet.</p> <p>4.2 Verzerrungspotential von ORR</p> <p>Um das Verzerrungspotential von ORR bzw. Spontanremissionen zu beurteilen, werden die Ableitungen der Schätzer für den Vismodegib-Arm und die historische Kontrolle separat betrachtet.</p> <p>In der historischen Kontrolle wird die Spontanremission anstelle der nicht dokumentierten ORR betrachtet. Für den Kontrollarm ist bei einem zu erwartenden positiven Publikationsbias zugunsten einer Spontanremission mit einer Überschätzung zu rechnen. Dieses Verzerrungspotential – bedingt durch den Publikationsbias – greift ab einem Anteil von >0%. Da bereits das Vorhandensein von einer bzw. einigen wenigen Spontanremissionen, das Standardwissen um die Spontanremissionen in Frage stellen würde (Falsifikation der</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine einarmige, offene, laufende Phase-II Studie zugrunde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, der unzureichenden Darlegung der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(All-) Aussage), gibt es hier kein Verzerrungspotential. Es handelt sich um die Beschreibung des wahren Wertes für die Spontanremissionen in diesen Teilindikationen. Damit gibt es kein Verzerrungspotential.</p> <p>Im Vismodegib-Arm ist ORR ein zusammengesetzter Endpunkt. Für die Bewertung des Verzerrungspotentials müssen die einzelnen Komponenten und der zusammengesetzte Endpunkt geprüft werden. Für die Komponente CR wird kein Verzerrungspotential gesehen. Für PR wurden die CT/MRT-Aufnahmen sowohl durch einen zentralen unabhängigen Review als auch durch das Prüfzentrum bewertet. Von den Kriterien externe Tumormaße, Ulzeration, neue Läsion und RECIST (etabliertes Bewertungsschema) weisen die externen Tumormaße, die Ulzeration und die RECIST-Kriterien ein gewisses Verzerrungspotential auf. Dies schließt bei der Beurteilung von PR in einarmigen bzw. offenen Studien ein Verzerrungspotential nicht aus.</p> <p>Das Verzerrungspotential von ORR ist für die ERIVANCE-Studie aufgrund der einarmigen Studie mit ‚hoch‘ bewertet (v.a. auch weil es eine Kategorie ‚mittel‘ nicht gibt). Im Kontext des historischen Vergleichs gilt für den Vismodegib-Arm damit ‚mittel‘ bis ‚hoch‘ und für die historische Kontrolle ‚nicht vorhanden‘. Es kann deshalb mit ausreichender Sicherheit angenommen werden, dass der Schätzer nicht so stark verzerrt ist, dass sich der Effekt von ORR gegenüber der Kontrolle von 42,9% bei laBCC und 30,3% bei mBCC zu Null bewegt.</p>	<p>Datenauswertung zu dem operationalisierten Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, insbesondere aufgrund der Intransparenz der Daten zu Größenordnung und Relevanz der Läsionen sowie bestehender Unsicherheiten in Bezug auf die Nachhaltigkeit des Ansprechens (siehe „Objektive Ansprechrate“), sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fehlenden Validität des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der ERIVANCE-Studie beobachteten Effekte, so dass maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet werden können.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Abs. 1	<p>4.3 Veränderung des Evidenzgrades</p> <p>Die klinische Studie wurde im Value Dossier um einen historischen Vergleich erweitert. Mit diesem methodischen Vorgehen steigt der Evidenzgrad wie im Dossier dargestellt von IV auf III (retrospektiv vergleichende Studie).</p>	<p>Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Lebensqualität: Zur Beurteilung des Ausmaßes der Effekte wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf den entsprechenden Endpunkt wird als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten kann somit keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) getroffen werden.</p> <p>ORR: Zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes der Therapie mit Vismodegib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care durchgeführt. Die Wirksamkeit von Best-Supportive-Care auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte für Spontanremissionen als nicht vorhanden festgesetzt und eine Steigerung des objektiven Ansprechens unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9, Abs. 2; Seite 20, Abs. 2&3ff.;	<p>4.4 Darstellung und Beurteilung der Effektgröße</p> <p>laBCC Kohorte</p> <p><u>ORR IRF-bewertet</u></p> <p>Bei der Beurteilung in der ERIVANCE-Studie durch das IRF konnte bei Patienten mit laBCC eine objektive Ansprechrate von 42,9% (95%-KI: [30,5;56,0]) festgestellt werden. Diese wird im historischen Vergleich einem Ansprechen von 0% unter BSC gegenübergestellt.</p> <p><u>Complete und Partial Response</u></p> <p>LaBCC, welche zum überwiegenden Teil im Kopf-/Halsbereich lokalisiert sind, sind mit Beschwerden wie Nässen, Blutung und bakteriellen Superinfektionen mit konsekutivem Fötör begleitet und somit nicht nur für die Betroffenen sondern auch für deren soziales Umfeld eine starke Belastung [47, 51-</p>	<p>welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zu erwarten sind. Eine Rate an Spontanremissionen in Höhe der in der ERIVANCE-Studie beobachteten Größenordnungen für die Patientengruppen mit kompletter Remission (18,3 %) ist in der Literatur nicht belegt.</p> <p>Siehe Ausführungen (S. 56-67) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.3 „Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Abs. 1-3	<p>53]. Eine komplette Remission eines laBCC führt zu einem kompletten Rückgang der Krankheitssymptome und ist damit patientenrelevant. In dieser speziellen Erkrankungssituation ist auch schon eine partielle Remission mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden (z. B. Abheilen einer Ulzeration, weniger Nässen, weniger aufwändige Verbandswechsel) und deshalb ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Von den 27 Patienten mit einem objektiven Ansprechen haben 13 ein komplettes Ansprechen und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen erreicht. Bei ca. 20% der Patienten ist der Tumor also unter der Behandlung von Vismodegib komplett zurückgegangen. Im Hinblick auf CR und PR wird analog zur ORR eine Wirksamkeit von BSC von 0 angenommen.</p> <p><u>Ulzeration</u></p> <p>Aus Sicht von Roche ist der Ulzerationsgrad ebenso wie die externen Tumormaße und die neue Läsion gleichermaßen patientenrelevant. Um das Ansprechen des Tumors in der Indikation laBCC adäquat zu messen, sollten daher alle drei Komponenten in dem zusammengesetzten Endpunkt für das klinische Ansprechen zusammengefasst werden (siehe Abschnitt 2.3). Bei alleiniger Betrachtung des Ulzerationsgrades ist das Ansprechen des Tumors nicht adäquat abgebildet. Dennoch werden nachfolgend die Ergebnisse zum Ulzerationsgrad aus der ERIVANCE-Studie separat dargestellt.</p> <p>In der ERIVANCE-Studie hatten 60 der 63 laBCC Patienten (Efficacy-Evaluable Population) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Ulzeration [54]. Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes war bei 18</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der 60 laBCC die Ulzeration komplett abgeheilt, d.h. die gesamte zum Ausgangspunkt gemessene Ulzerationsfläche war bei 30% der Patienten reepithelisiert [3].</p> <p>Da unter BSC keine Verbesserung der Ulzeration zu erwarten ist, sind diese Ergebnisse auf Vismodegib zurückzuführen. (Zitat Gutachten Pflege)</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Im historischen Vergleich ist die Differenz der IRF-bewerteten ORR von Vismodegib in der ERIVANCE-Studie und BSC als Behandlungseffekt zu betrachten. Eine Ansprechrate von etwas über 40% ist bei Patienten in einer so ausweglosen Situation im Vergleich zu einem Ansprechen von 0% in hohem Maße klinisch relevant. Bei 13 Patienten (ca. 20%) war der Tumor komplett zurückgegangen. Bei 18 Patienten (30%) war die Ulzeration komplett abgeheilt. Diese Effekte sind von großer Bedeutung für den Patienten.</p> <p>Es kann mit ausreichender Sicherheit angenommen werden, dass der Schätzer nicht so stark verzerrt ist, dass sich der Effekt von ORR gegenüber der Kontrolle von 42,9% zu Null bewegt. Selbst im ungünstigen Fall (untere Grenze des Konfidenzintervalls) liegt der Wert noch über 30%.</p> <p>In der seltenen Indikation laBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertete ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Annahme keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Das Ausmaß des Effektes von IRF-bewertetem ORR wird daher als beträchtlich eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>smBCC Kohorte</p> <p><u>ORR IRF-bewertet</u></p> <p>Bei der Beurteilung der Patienten mit smBCC in der ERIVANCE-Studie konnte eine IRF-bewertete objektive Ansprechrates von 30,3% (95%-KI: [15,6;48,2]) festgestellt werden. Aufgrund der geringen Populationsgröße ist das KI recht lang, die untere Grenze des KI liegt aber immer noch 15% über Null.</p> <p>Für alle drei zweckmäßigen Vergleichstherapien - BSC, palliative Operation und palliative Radiotherapie - ist von einer Wirksamkeit von 0 auf das Ansprechen auszugehen. Alle drei Therapien sind Ausprägungen von Best Supportive Care und stellen keine spezifisch gegen den Tumor gerichteten Therapien dar.</p> <p><u>Complete Response und Partial Response</u></p> <p>Alle zehn Patienten mit objektivem Ansprechen zeigten ein teilweises Ansprechen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Im historischen Vergleich ist die Differenz der IRF-bewerteten ORR von Vimodegib in der ERIVANCE-Studie und BSC als Behandlungseffekt zu be-</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 52-56) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.1 „Untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zulassungspopulation“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>trachten. In einer tödlich verlaufenden Erkrankung ist ein Ansprechen von 30,3% im Vergleich zu keinem Ansprechen ein sehr großer klinischer Effekt, der in hohem Maße patientenrelevant ist. Es kann mit ausreichender Sicherheit angenommen werden, dass der Schätzer nicht so stark verzerrt ist, dass sich der Effekt von ORR gegenüber der Kontrolle von 30,3% zu Null bewegt.</p> <p>Der Effekt von Vismodegib auf ORR bei smBCC wird daher als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht des pU ist der geschätzte Effekt von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie so groß, dass ausgeschlossen werden kann, dass der gezeigte Effekt lediglich auf systematischer Verzerrung beruht. Wir bitten daher um eine Neubewertung des Zusatznutzens. Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Abs. 2, 4&5; Seite 8, Abs. 2; Seite 16, Abs. 3	<p>Anmerkung:</p> <p>5 Fazit zur Ableitung eines sehr großen bis dramatischen Effektes</p> <p>Um mittels einer einarmigen Studie einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, muss ein erheblicher bis dramatischer Effekt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vorliegen. Das IQWiG benennt in seiner Nutzenbewertung drei Bedingungen, die zur Ableitung eines sehr großen bis dramatischen Effektes erfüllt sein müssen [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grundsätzliche Eignung der Studien zu Vismodegib - Hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte - Größe des geschätzten Effektes <p>Aus Sicht von Roche sind alle drei Bedingungen erfüllt, um einen für den Patienten in hohem Maße relevanten klinischen Effekt von Vismodegib abzuleiten. Schließlich wird gegen ‚Null‘, d.h. keinerlei Effekt unter der ZVT verglichen, was das Ergebnis noch relevanter macht.</p> <p>An dieser Stelle weicht die Einschätzung des pU von jener des IQWiG ab, es liegt damit im Ermessens- und Beurteilungsspielraum des G-BA zu welcher Sichtweise er tendiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Gesamtschau der Punkte 1-4 der vorliegenden Stellungnahme bitten</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib sind nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom geeignet, da die Studien zu Vismodegib nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Eine separate Betrachtung der Zielpopulation mit Symptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt, so dass ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht abgeleitet werden kann.</p> <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 1 AM-NutzenV nicht gerechtfertigt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vismodegib insgesamt keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere und keine nachgewiesene Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wir um eine Neubewertung des Zusatznutzens. Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist“ bewertet werden.</p>	<p>Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier insbesondere die Ergebnisse bei Patienten mit kompletter Remission (CR) werden unter Berücksichtigung der Daten zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität keine Aussagen gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib fest.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
Seite 16, Abs. 2	<p>Anmerkung:</p> <p>6 Gewichtung der Studien</p> <p>Im eingereichten Dossier wurden alle vier Studien hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung formulierten Fragestellung anhand einer Reihe von Kriterien überprüft (S. 130-134 Value Dossier [11]). Bei jeder der Studien, mit Ausnahme der Zulassungsstudie ERIVANCE, wurden mehrere bedeutsame Argumente identifiziert, die gegen eine Verwendung zumindest der Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten sprachen. In erster Linie sind dies die folgenden drei Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>konsekutiver Patienteneinschluss:</i> Dieser kann für die Zulassungsstudie ERIVANCE mit Sicherheit bejaht werden; für die Studien US-EAP und STEVIE wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit. Für die Phase-I-Studie kann ein konsekutiver Patienteneinschluss hingegen mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. • <i>wissenschaftlich-analytisch bestimmter Analysezeitpunkt:</i> Ein hinsichtlich dieses Kriteriums adäquates statistisches Design kam nur bei der ERIVANCE zum Einsatz. • <i>IRF als unabhängiges Review-Board für bewertende Wirksamkeitsendpunkte (ORR und PFS):</i> Auch ein IRF kam nur in der ERIVANCE und (in Teilen bei der Bewertung von ORR und DOR) der Phase-I-Studie zum Einsatz. 	<p>Die ERIVANCE-Studie wurde für den Nachweis eines Zusatznutzens und für die Bewertung der Sicherheit anhand des Nebenwirkungsprofils zu Grunde gelegt.</p> <p>Die Studien US-EAP und STEVIE zeigen Unterschiede in der Operationalisierung des Tumoransprechens</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammengefasst gibt es je zwei starke methodische Einschränkungen, die gegen ein Heranziehen der Wirksamkeitsresultate der Studien US-EAP und STEVIE sprechen – unabhängig von der Art des erhobenen Endpunkts. Gegen die Einbeziehung der Wirksamkeitsresultate der Phase-I-Studie spricht vor allem der nichtkonsekutive Patienteneinschluss (neben der unterschiedlichen Operationalisierung des Ansprechens).</p> <p>Die Daten der STEVIE-Studie, US EAP Studie und Phase I Studie werden lediglich der Vollständigkeit halber im Dossier dargestellt.</p> <p>Für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurden trotz der methodischen Unterschiede alle Studien herangezogen, um eine Bewertung der Sicherheit auf Basis aller verfügbaren Informationen zu ermöglichen. Dieses Vorgehen konnte gewählt werden, da für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Verlauf der Erkrankung und die Ausgangswerte weniger entscheidend für die Interpretation der Daten sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die oben aufgeführten qualitativen Unterschiede der Studien sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Vismodegib sollten daher lediglich die Daten der ERIVANCE Studie herangezogen werden. Um bei der Sicherheit eine Bewertung auf Basis aller verfügbarer Informationen sicherzustellen, sollten an dieser Stelle</p>	<p>(CT/MRT, RECIST).</p> <p>In der ERIVANCE-Studie stellt die objektive Ansprechrate einen kombinierten Endpunkt dar, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen Tumorgröße, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzt, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde.</p> <p>Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Das Tumoransprechen in der US-EAP- und der STEVIE-Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung im Hinblick auf die Patientenrelevanz unklar.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	alle Studien herangezogen werden.	
	<p>Anmerkung:</p> <p>7 Darstellung neuer Ergebnisse: ERIVANCE-Studie 30 Monats-Follow-Up</p> <p>7.1 Ergebnisse zur Wirksamkeit</p> <p>Nach Einreichung des Value Dossiers beim G-BA Ende Juli wurden die Daten eines weiteren Follow-Ups für die ERIVANCE-Studie verfügbar [55]. Die Daten dieses 30-Monats-Updates werden nachfolgend dargestellt, um eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib zu ermöglichen. Wie im Value Dossier dargestellt, basiert die Argumentation zum Zusatznutzen von Vismodegib auf dem präspezifizierten final-konfirmatorischen Datenschnitt. Dieser korrespondiert auch mit der Fallzahlplanung und der Beantwortung der medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellung (der Wirksamkeit). Alle weitere Datenschnitte werden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen des final-konfirmatorischen Datenschnittes dargestellt. Dies gilt auch für das 30-Monats-Update.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Bezüglich der zu erbringenden Nachweise im Rahmen der Befristung fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
<p>7.1.1 Gesamtüberleben</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population) und historischer Kontrolle (ITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="280 719 1296 1289"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">SHH4476g (ERIVANCE)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Gesamtpopulation (n=96)</th> <th>laBCC (n=63)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td># Ereignis^b (%)</td> <td></td> <td>30 (31,3)</td> <td>13 (20,6)</td> <td>17 (51,5)</td> </tr> <tr> <td># zensiert (%)</td> <td></td> <td>66 (68,8)</td> <td>50 (79,4)</td> <td>16 (48,5)</td> </tr> <tr> <td>Mediane Zeit^c</td> <td></td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>33,4</td> </tr> <tr> <td>95% KI^d</td> <td></td> <td>[41,20; NE]</td> <td>[NE; NE]</td> <td>[18,10; NE]</td> </tr> <tr> <td>Überlebensrate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie</td> <td></td> <td>88,0 [81,27; 94,64]</td> <td>93,2 [86,79; 99,64]</td> <td>78,7 [64,65; 92,70]</td> </tr> <tr> <td>95% KI^d</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; KI=Konfidenzintervall; NE=</p>					SHH4476g (ERIVANCE)					30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	# Ereignis ^b (%)		30 (31,3)	13 (20,6)	17 (51,5)	# zensiert (%)		66 (68,8)	50 (79,4)	16 (48,5)	Mediane Zeit ^c		NE	NE	33,4	95% KI ^d		[41,20; NE]	[NE; NE]	[18,10; NE]	Überlebensrate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie		88,0 [81,27; 94,64]	93,2 [86,79; 99,64]	78,7 [64,65; 92,70]	95% KI ^d				
		SHH4476g (ERIVANCE)																																													
		30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																																													
		Gesamtpopulation (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)																																											
# Ereignis ^b (%)		30 (31,3)	13 (20,6)	17 (51,5)																																											
# zensiert (%)		66 (68,8)	50 (79,4)	16 (48,5)																																											
Mediane Zeit ^c		NE	NE	33,4																																											
95% KI ^d		[41,20; NE]	[NE; NE]	[18,10; NE]																																											
Überlebensrate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie		88,0 [81,27; 94,64]	93,2 [86,79; 99,64]	78,7 [64,65; 92,70]																																											
95% KI ^d																																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht erreicht; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p> <p>b: Ereignis: Tod</p> <p>c: in Monaten</p> <p>d: 2-seitiges 95%-KI</p> <p>4 bzw. 7 Patienten der laBCC- bzw. smBCC-Patienten sind innerhalb eines Jahres nach ihrem Eintritt in die Studie verstorben</p> <p>laBCC, OS, ERIVANCE-Studie 30-Monats-Update</p> <p>Zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates der ERIVANCE-Studie waren bei Patienten mit laBCC in der Efficacy-Population 13 Todesfälle (20,6%) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde dabei innerhalb der beobachteten Zeit nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit laBCC bei 93,2% (95%-KI: [86,79;99,64]).</p> <p>smBCC, OS, ERIVANCE-Studie 30-Monats-Update</p> <p>In der smBCC Population waren zum Zeitpunkt des 30-Monats-Updates 17 Patienten verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 33,4 Monate (95%-KI: [18,10;NE]). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 78, 7% (95%-KI: [64,65;92,70]).</p> <p>7.1.2 ORR</p> <p>Im Rahmen des 30-Monats-Updates wurden keine Daten zum IRF-bewerteten Ansprechen erhoben. Es werden daher nachfolgend nur die Ta-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>bellen für das Prüfarzt-bewertete Ansprechen sowie für die Prüfarzt-bewertete Dauer des Ansprechens dargestellt.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt</th> </tr> <tr> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamt-population (n=96)</th> <th>laBCC (n=63)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Pat. mit Response</td> <td>54</td> <td>38</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>34</td> <td>18</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>29</td> <td>15</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Responserate 95%-KI^a in %</td> <td>56,3 [45,7; 66,4]</td> <td>60,3 [47,2; 71,7]</td> <td>48,5 [30,8; 66,2]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Daten aus [55]</td> </tr> </tbody> </table>		SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)				Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	Anzahl Pat. mit Response	54	38	16	CR	20	20	0	PR	34	18	16	SD	29	15	14	PD	8	6	2	Responserate 95%-KI ^a in %	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]	Daten aus [55]				
	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt																																								
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																																								
	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)																																						
Anzahl Pat. mit Response	54	38	16																																						
CR	20	20	0																																						
PR	34	18	16																																						
SD	29	15	14																																						
PD	8	6	2																																						
Responserate 95%-KI ^a in %	56,3 [45,7; 66,4]	60,3 [47,2; 71,7]	48,5 [30,8; 66,2]																																						
Daten aus [55]																																									

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p>BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; KI=Konfidenzintervall; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p> <p>CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease</p> <p>a: 2-seitiges 95%-KI</p> <p>7.1.3 DOR</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt</th> </tr> <tr> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamt- population (n=96)</th> <th>laBCC (n=63)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td># Ereignis^a (%)</td> <td>29 (53,7)</td> <td>17 (44,7)</td> <td>12 (75,0)</td> </tr> <tr> <td># zensiert (%)</td> <td>25 (46,3)</td> <td>21 (55,3)</td> <td>4 (25,0)</td> </tr> <tr> <td>Mediane Zeit^b 95% KI^c</td> <td>16,1 [9,49; 26,15]</td> <td>26,2 [9,03; 37,55]</td> <td>14,8 [5,55; 17,02]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; KI=Konfidenzintervall;</p>		SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)				Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	# Ereignis ^a (%)	29 (53,7)	17 (44,7)	12 (75,0)	# zensiert (%)	25 (46,3)	21 (55,3)	4 (25,0)	Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	16,1 [9,49; 26,15]	26,2 [9,03; 37,55]	14,8 [5,55; 17,02]	
	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt																								
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																								
	Gesamt- population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)																						
# Ereignis ^a (%)	29 (53,7)	17 (44,7)	12 (75,0)																						
# zensiert (%)	25 (46,3)	21 (55,3)	4 (25,0)																						
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	16,1 [9,49; 26,15]	26,2 [9,03; 37,55]	14,8 [5,55; 17,02]																						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI</p> <p>7.1.4 Progressionsfreies Überleben</p> <p>Im Rahmen des 30-Monats-Updates wurden keine Daten zum IRF-bewerteten Progressionsfreien Überleben erhoben. Es werden daher nachfolgend nur die Tabellen für das Prüfarzt-bewertete PFS dargestellt.</p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus der ERIVANCE-Studie (Efficacy-Evaluable Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt</th> </tr> <tr> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamt-population (n=96)</th> <th>laBCC (n=63)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td># Ereignis^a (%)</td> <td>58 (60,4)</td> <td>34 (54,0)</td> <td>24 (72,7)</td> </tr> <tr> <td># zensiert (%)</td> <td>38 (39,6)</td> <td>29 (46,0)</td> <td>9 (27,3)</td> </tr> </tbody> </table>		SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt			30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)				Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)	# Ereignis ^a (%)	58 (60,4)	34 (54,0)	24 (72,7)	# zensiert (%)	38 (39,6)	29 (46,0)	9 (27,3)	
	SHH4476g (ERIVANCE): Prüfarzt																				
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																				
	Gesamt-population (n=96)	laBCC (n=63)	smBCC (n=33)																		
# Ereignis ^a (%)	58 (60,4)	34 (54,0)	24 (72,7)																		
# zensiert (%)	38 (39,6)	29 (46,0)	9 (27,3)																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">Mediane Zeit^b 95% KI^c</td> <td>12,9 [9,46; 17,97] 12,9 [10,22; 27,96] 9,3 [7,39; 16,59]</td> </tr> </table> <p>Daten aus [55]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; KI=Konfidenzintervall; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p> <p>a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI</p> <p>7.1.5 HrQoL</p> <p>Es wurden keine Daten zur Lebensqualität im Rahmen des 30-Monats-Updates erhoben. Daher werden an dieser Stelle keine weiteren Zahlen berichtet.</p> <p>7.2 Unerwünschte Ereignisse</p> <p>7.2.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen</p> <p>Tabelle 9: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="text-align: center;">SHH4476g (ERIVANCE)</td> </tr> </table>	Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	12,9 [9,46; 17,97] 12,9 [10,22; 27,96] 9,3 [7,39; 16,59]		SHH4476g (ERIVANCE)	
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	12,9 [9,46; 17,97] 12,9 [10,22; 27,96] 9,3 [7,39; 16,59]					
	SHH4476g (ERIVANCE)					

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>104 (100)</td> <td>71 (100)</td> <td>33 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; UE= unerwünschtes Ereignis</p> <p>In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten bereits zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse und somit auch zu allen weiteren Datenschnitten alle laBCC-Patienten mindestens ein UE.</p> <p>laBCC Fazit Interpretation: Die meisten dieser UE waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UE nach Absetzen der Vismodegib-Therapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UE das positive Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.</p> <p>smBCC Fazit/Interpretation</p>	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				UE	104 (100)	71 (100)	33 (100)	
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)															
Anzahl (%) Patienten mit...																		
UE	104 (100)	71 (100)	33 (100)															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Die meisten dieser UE waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UE nach Absetzen der Vismodegib-Therapie wieder zurück. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Analyse der UE das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC.</p> <p>7.2.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)– weitere Untersuchungen</p> <p>Tabelle 10: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 975 1263 1318"> <thead> <tr> <th colspan="4">SHH4476g (ERIVANCE)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>36 (34,6)</td> <td>28 (39,4)</td> <td>8 (24,2)</td> </tr> </tbody> </table>	SHH4476g (ERIVANCE)				30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				SUE	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)	
SHH4476g (ERIVANCE)																						
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																						
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																			
Anzahl (%) Patienten mit...																						
SUE	36 (34,6)	28 (39,4)	8 (24,2)																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 539 1263 644" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC, SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> </div> <p>laBCC, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienergebnisse</p> <p>In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erfuhren in der Gruppe der Patienten mit laBCC n=19 (26,8%) Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse. Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich der Anteil auf n=28 (39,4%) Zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt: 29. Mai 2012 n=28 (39,4%) waren die Werte nicht unterschiedlich.</p> <p>laBCC Fazit/Interpretation:</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie ein Zusammenhang vom behandelnden Arzt mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei 3 Patienten auf. Diese Ereignisse beinhalteten Cholestase (Gallenstauung), zwei Episoden von pulmonalen Embolien (Lungenembolie), und Herzinsuffizienz (Herzschwäche) und Pneumonie (Lungenentzündung). Ein kausaler Zusammenhang der pulmonalen und kardialen Ereignisse konnte auf Grund der geringen Fallzahlen und der hohen basalen Inzidenz dieser Ereignisse in der Altersgruppe der laBCC Patienten in der Gesamtbevölkerung bislang nicht etabliert werden [56]. Die-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>se potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegib-Therapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan mit aufgenommen worden. Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanz-Überwachung. Ob ein Zusammenhang des Auftretens der Cholestase mit der Vismodegib-Therapie besteht, konnte medizinisch-wissenschaftlich bislang nicht geklärt werden. Diese hepatischen Ereignisse werden im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung nach Zulassung weiterhin untersucht.</p> <p>smBCC, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienergebnisse</p> <p>In der ERIVANCE war der Anteil der Patienten mit smBCC, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse gezeigt hatten, mit n=7 (21,1%) etwas kleiner als in der Gruppe der laBCC-Patienten. Nach dem 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt: 29. Mai 2012 erhöhte sich der Anteil beim smBCC auf n=8 (24,2%). Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) veränderten sich die Werte nicht.</p> <p>smBCC Fazit/Interpretation:</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen in der SHH4476g (E-RIVANCE) Studie ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei 1 Patienten auf. Diese Ereignisse beinhaltete eine Synkope (kurz andauernde Bewusstlosigkeit) im Zusammenhang mit Dehydratation. Ein kausaler Zusammenhang der pulmonalen und kardialen Ereignisse konnte auf Grund der geringen Fallzahlen und hohen basalen Inzidenz</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>dieser Ereignisse in der Altersgruppe der smBCC Patienten in der Gesamtbevölkerung bislang nicht aufgestellt werden [56]. Diese potentiellen kardialen und pulmonalen Risiken der Vismodegib-Therapie sind als „Important Identified Risks“ in den Risk Management Plan mit aufgenommen worden. Auch sind sie Gegenstand der Pharmakovigilanz-Überwachung. Die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie niedrig. Insgesamt unterstützt das Ergebniss der Analyse der SUE das positive Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des smBCC.</p> <p>7.2.3 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen</p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 1059 1263 1383"> <thead> <tr> <th colspan="4">SHH4476g (ERIVANCE)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch aufgrund UE</td> <td>23 (22,1)</td> <td>18 (25,4)</td> <td>5 (15,2)</td> </tr> </tbody> </table>			SHH4476g (ERIVANCE)				30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				Therapieabbruch aufgrund UE	23 (22,1)	18 (25,4)	5 (15,2)
SHH4476g (ERIVANCE)																						
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																						
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																			
Anzahl (%) Patienten mit...																						
Therapieabbruch aufgrund UE	23 (22,1)	18 (25,4)	5 (15,2)																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 555 1263 651" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; UE= unerwünschtes Ereignis</p> </div> <p>laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse</p> <p>In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=16 (20,2%) der Patienten mit laBCC die Vismodegib-Therapie wegen eines UE ab. Bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl auf n=18 Patienten (25,4%)</p> <p>smBCC, unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse</p> <p>In der Studie SHH4811g (ERIVANCE) brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=5 (15,2%) der Patienten mit smBCC die Vismodegib-Therapie wegen eines UE ab. Bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl nicht.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Befragungen wurden in der SHH4476g (ERIVANCE) Studie durchgeführt, um Gründe für den Abbruch der Vismodegib-Therapie bis zur final-konfirmatorische Analyse mit dem Datenschnitt vom 26. November 2010 zu bestimmen (Fragebogen der Gründe für die Abbruchrate aufgrund Entscheidung des Patienten und Entscheidung des Prüfarztes). Insgesamt 30 Patienten der Studie SHH4476g brachen die Behandlung wegen " Entscheidung des Patienten" oder " Entscheidung des Prüfarztes" ab. Basierend auf diesen Interviews waren die häufigsten Gründe für das Absetzen der Behandlung: "Therapieabbruch aufgrund UE": (n=11; 8% bezogen auf die Studienpopulation), "sonstige" (n=8; 8%) und "logistische Herausforderung Reise und Behandlung" (sechs Patienten; 6%).</p> <p>Nach den Befragungen waren die UE bei weniger als 50% der Grund für das Absetzen der Vismodegib-Therapie. Bis auf 3 Ausnahmen (je ein Patient mit Müdigkeit, Gewichtsverlust und Dysgeusie (Geschmackstörungen)) waren alle mit Vismodegib assoziierten UE CTCAE- Grad 3 und 4 therapierbar und reversibel.</p> <p>Insgesamt zeigen die Therapieabbruchraten, dass die Vismodegib-Therapie von der Mehrzahl der Patienten gut vertragen wurde. Dies ist ein weiterer Hinweis auf das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.</p> <p>7.2.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3, 4 und 5 separat– weitere Untersuchungen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>Tabelle 12: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus SHH4476g ERIVANCE (All-treated Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">SHH4476g (ERIVANCE)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE ≥ 3</td> <td>58 (55,8)</td> <td>43 (60,6)</td> <td>15 (45,5)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE =3</td> <td>37 (35,6)</td> <td>25 (35,2)</td> <td>12 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE =4</td> <td>13 (12,5)</td> <td>11 (15,5)</td> <td>2 (6,1)</td> </tr> <tr> <td>UE CTCAE =5</td> <td>8 (7,7)</td> <td>7 (9,9)</td> <td>1 (3,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55] Todesfälle: 16 in der laBCC-Gruppe und 17 in der smBCC-Gruppe BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events</p> <p>laBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 und Grad 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse</p> <p>Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. No-</p>	SHH4476g (ERIVANCE)				30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				UE CTCAE ≥ 3	58 (55,8)	43 (60,6)	15 (45,5)	UE CTCAE =3	37 (35,6)	25 (35,2)	12 (36,4)	UE CTCAE =4	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)	UE CTCAE =5	8 (7,7)	7 (9,9)	1 (3,0)	
SHH4476g (ERIVANCE)																																		
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																																		
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																															
Anzahl (%) Patienten mit...																																		
UE CTCAE ≥ 3	58 (55,8)	43 (60,6)	15 (45,5)																															
UE CTCAE =3	37 (35,6)	25 (35,2)	12 (36,4)																															
UE CTCAE =4	13 (12,5)	11 (15,5)	2 (6,1)																															
UE CTCAE =5	8 (7,7)	7 (9,9)	1 (3,0)																															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vember 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich diese Zahl auf n=43 Patienten (60,6%). Zur final-konfirmatorischen Analyse wiesen dabei 20 Patienten (28,2%) einen CTCAE-Grad =3 auf, sieben Patienten (9,9%) hatten einen Grad =4 und sechs Patienten (8,5%) einen Grad =5. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) wurden bei 25 (35,2%) laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, elf Patienten (15,5%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und sieben Patienten (9,9%) hatten einen CTCAE-Grad =5.</p> <p>smBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Grad 3,4 und 5 separat, Studienergebnisse</p> <p>Bis zum ersten Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=11 (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich diese Zahl auf n= 15 Patienten 45,5% in der Gruppe der Patienten mit smBCC. Zur final-konfirmatorischen Analyse wiesen dabei neun Patienten (27,3%) einen CTCAE-Grad =3 auf und jeweils ein Patient (3%) einen Grad =4 bzw. =5. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) wurden bei zwölf (36,4%) laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, zwei Patienten (6,1%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und ein smBCC-Patient (3,0%) hatte einen CTCAE-Grad =5.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>Bei den Patienten mit laBCC in der SHH4476g (ERIVANCE) war das häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 bei der final-konfirmatorische Analyse Gewichtsabnahme (n=5; 7,0%). Bedingt durch die Dysgeusie und die mit der Vismodegib-Therapie im Zusammenhang stehenden gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse kam es zu den Folgeereignissen verminderter Appetit und zum Gewichtsverlust. Bei 3 Patienten war die Gewichtsabnahme reversibel, bei einem Patienten war die Gewichtsabnahme nicht reversibel. Bei keinem Patienten kam es zu einem CTCAE-Grad 4 oder 5 Gewichtsverlust. Insgesamt ließ sich das Auftreten von Gewichtsverlust durch eine Vismodegib-Therapiepause klinisch sehr gut kontrollieren. Die Inzidenz aller anderen CTCAE-Grad ≥ 3 war kleiner als 5%.</p> <p>7.2.5 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen</p> <p>Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurden neben den schwangerschaftsbezogenen keine weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert.</p> <p>Tabelle 13: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 1310 1263 1358"> <tr> <td data-bbox="277 1310 640 1358"></td> <td data-bbox="640 1310 1263 1358" style="text-align: center;">SHH4476g (ERIVANCE)</td> </tr> </table>		SHH4476g (ERIVANCE)	
	SHH4476g (ERIVANCE)			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>schwangerschaftsbezogenen UE</td> <td>0 (0,0)^a</td> <td>0 (0,0)^a</td> <td>0 (0,0)^a</td> </tr> <tr> <td colspan="4">a: während der Beobachtungszeit der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse (SHH4476g (ERIVANCE))</p> <p>Der Hedgehog-Signaltransduktionsweg besitzt eine sehr große Bedeutung in der Embryonalentwicklung. Teratogenität ist in präklinischen Modellen sicher etabliert. Genetische Defekte im Hedgehog-Signaltransduktionsweg führen beim Menschen zu schweren Fehlbildungen wie z. B. dem Ausfall der Vorderhirn Entwicklung, zu Mikrozephalie und Zyklopie.</p> <p>Obwohl noch über keine Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer Vismodegib-Therapie berichtet wurde, gilt die Teratogenität von Vismodegib als wissenschaftlich etabliert und ist Anlass zu ernster Besorgnis. Vismodegib ist in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.</p>	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				schwangerschaftsbezogenen UE	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	a: während der Beobachtungszeit der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC				
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																						
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																			
Anzahl (%) Patienten mit...																						
schwangerschaftsbezogenen UE	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a																			
a: während der Beobachtungszeit der Studie wurde keine Schwangerschaft berichtet BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC																						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher wurden mit Zulassung von Vismodegib sehr umfangreiche Risikominimierungs-Aktivitäten initiiert, die Schwangerschaften unter Vismodegib-Einnahme verhindern sollen. Diese Maßnahmen sind im Risk Management Plan (siehe Modul 3 [2]) festgeschrieben. Daher werden schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse keine oder eine kaum messbare Bedeutung für die Vismodegib-Therapie haben.</p> <p>7.2.6 Gesamtraten häufiger unerwünschter Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten (laBCC oder smBCC) in der pivotalen ERIVANCE-Studie auftreten) – weitere Untersuchungen</p> <p>Muskelspasmen waren in der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse (70,4%). Weitere häufige UE waren Alopezie (Haarausfall) bei 66,2%, Gewichtsabnahme bei 49,3%, Dysgeusie (Geschmacksstörungen) bei 45,1% und Fatigue (Müdigkeit) und Nausea (Übelkeit) bei 32,4% der Patienten. Diarrhoe (Durchfall) und verminderter Appetit kam bei 22,5% der Patienten vor. Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Alle UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. Bis auf wenige Ausnahmen bildeten sich alle CTCAE-Grad 3 und 4 UE nach Absetzen der Vismodegib-Therapie wieder zurück.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>7.2.7 Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen ($\geq 10\%$ der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie) – weitere Untersuchungen</p> <p>Tabelle 14: Ergebnisse für häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 823 1256 1339"> <thead> <tr> <th colspan="4">SHH4476g (ERIVANCE)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>Alopezie</td> <td>69 (66,3)</td> <td>47 (66,2)</td> <td>22 (66,7)</td> </tr> <tr> <td>Dysgeusie</td> <td>58 (55,8)</td> <td>35 (49,3)</td> <td>23 (69,7)</td> </tr> <tr> <td>Muskelspasmen</td> <td>74 (71,2)</td> <td>52 (73,2)</td> <td>22 (66,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p>	SHH4476g (ERIVANCE)				30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				Alopezie	69 (66,3)	47 (66,2)	22 (66,7)	Dysgeusie	58 (55,8)	35 (49,3)	23 (69,7)	Muskelspasmen	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)	
SHH4476g (ERIVANCE)																														
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																														
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																											
Anzahl (%) Patienten mit...																														
Alopezie	69 (66,3)	47 (66,2)	22 (66,7)																											
Dysgeusie	58 (55,8)	35 (49,3)	23 (69,7)																											
Muskelspasmen	74 (71,2)	52 (73,2)	22 (66,7)																											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>laBCC: Alopezie, Studienergebnisse</p> <p>Während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es bei n=47 (66,2%) der Patienten mit laBCC zu einer Alopezie. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich beim laBCC die Anzahl der Patienten mit Haarausfall nicht.</p> <p>smBCC: Alopezie, Studienergebnisse</p> <p>Während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie kam es bei 19 (57,6%) der Patienten mit smBCC zu einer Alopezie. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Haarausfall auf 22 (66,7%).</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Haarausfall gehört zu den direkt mit dem Signalweg assoziierten UE der Hh-Inhibitoren, da der Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg essentiell für die Haarentwicklung ist.</p> <p>Eine im Rahmen einer Krebsbehandlung auftretende Alopezie ist ein häufiges Ereignis und stellt bei der onkologischen Behandlung keinen Grund dar, eine Krebstherapie nicht zu beginnen oder abubrechen. Die Alopezie besitzt jedoch bei laBCC- und smBCC-Patienten eine höherer Relevanz, da durch das Kopfhaar mitunter der zum Teil sehr große Tumor verdeckt wird. Auch wenn für die Patienten bei der BCC-Therapie die Alopezie eine höhere Bedeutung hatte und die Patienten Haarausfall als unangenehmer empfanden, brach kein Patient in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Therapie aufgrund</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Nebenwirkung ab.</p> <p>Bei Absetzen der Vismodegib-Therapie war diese Nebenwirkung reversibel. Die Erholung des Haarwachstums nach Behandlungsunterbrechung oder dem Absetzen der Therapie zeigt, dass das Sonic-Hedgehog-Signal nicht kritisch ist für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen [57]. Dies ist ein weiteres Indiz für das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib bei der Behandlung des laBCC und smBCC.</p> <p>Muskelspasmen</p> <p>laBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse</p> <p>Bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse der SHH4476g (ERIVANCE) Studie kamen bei 50 Patienten (70,4%) mit laBCC Muskelspasmen vor. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich der Anteil der Patienten auf n=52 (73,2%).</p> <p>smBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse</p> <p>21 Patienten (63,6%) mit smBCC zeigten bis zur primären Analyse der SHH4476g (ERIVANCE) Studie Muskelspasmen, 22 Patienten (66,7%) bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) sind keine Patienten mit dem UE Muskelspasmen hinzugekommen. Bei der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um CTCAE-Grad 1 oder 2.</p> <p>laBCC und smBCC: Fazit/Interpretation</p> <p>Aufgrund einer gewissen Reversibilität der Muskelspasmen unter der fortge-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>fürten Vismodegib-Therapie tolerierten die meisten Patienten in ihrer individuellen Nutzen-Risiko Abwägung diese sicherlich für den Patienten unangenehme Nebenwirkung. Muskelspasmen stellten keinen bedeutenden Grund für die Beendigung der Therapie während der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie dar. Bei 8% der betroffenen Patienten wurde die Studienmedikation vorübergehend ausgesetzt, damit die Muskelspasmen sistieren konnten. Nur drei Patienten brachen die Vismodegib-Therapie wegen der Muskelspasmen ab. Bei diesen Patienten sistierten die Muskelspasmen nach Unterbrechung der Vismodegib-Therapie wie bei allen Patienten mit CTCAE-Grad =3 Muskelspasmen.</p> <p>In der medizinisch-wissenschaftlichen Gesamtbetrachtung sind die für den Patienten sicherlich unangenehmen Muskelspasmen klinisch kein Risiko bei der Therapie eines laBCC und smBCC mit Vismodegib. Alle CTCAE-Grad ≥3 Muskelspasmen waren reversibel.</p> <p>7.2.8 Häufige Unerwünschte Ereignisse, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen: Geschmacksstörungen (≥10% der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie) – weitere Untersuchungen</p> <p>Tabelle 15: Ergebnisse für Geschmacksstörungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 1315 1279 1394"> <tr> <td data-bbox="277 1315 490 1394"></td> <td data-bbox="490 1315 1279 1394" style="text-align: center;">SHH4476g (ERIVANCE)</td> </tr> </table>		SHH4476g (ERIVANCE)	
	SHH4476g (ERIVANCE)			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>Dysgeusie</td> <td>58 (55,8)</td> <td>35 (49,3)</td> <td>23 (69,7)</td> </tr> <tr> <td>Ageusie</td> <td>12 (11,5)</td> <td>10 (14,1)</td> <td>2 (6,1)</td> </tr> <tr> <td>Hypogeusie</td> <td>11 (10,6)</td> <td>8 (11,3)</td> <td>3 (9,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</td> </tr> </tbody> </table> <p>laBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse Über die Hälfte der Patienten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) berichteten bis zum final-konfirmatorischen Datenschnitt am 26. November 2010 über Geschmacksstörungen. Der Anteil an Dysgeusien in der Gruppe der Patienten mit laBCC betrug n=21 (63,6%). Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Dysgeusie in der Gruppe der Patienten mit laBCC auf n=35 (49,3%).</p> <p>smBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse</p>	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)					Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				Dysgeusie	58 (55,8)	35 (49,3)	23 (69,7)	Ageusie	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)	Hypogeusie	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)	Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC				
30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																														
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																											
Anzahl (%) Patienten mit...																														
Dysgeusie	58 (55,8)	35 (49,3)	23 (69,7)																											
Ageusie	12 (11,5)	10 (14,1)	2 (6,1)																											
Hypogeusie	11 (10,6)	8 (11,3)	3 (9,1)																											
Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC																														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Anteil an Dysgeusien in der Gruppe der Patienten mit smBCC betrug in der ERIVANCE zum final-konfirmatorischen Datenschnitt am 26. November 2010 n=21 (63,6%). Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich diese Anzahl beim smBCC auf n=23 (69,7%).</p> <p>Fazit/Interpretation laBCC und smBCC</p> <p>Dysgeusie lässt sich über den Wirkmechanismus von Vismodegib erklären [58]. Die Erholung des Geschmackssinns nach Behandlungsunterbrechung oder das Absetzen der Therapie zeigt, dass das Hh-Signal nicht kritisch ist für die Erhaltung der adulten Stammzellfunktionen.</p> <p>Der Begriff Geschmacksstörung (Dysgeusie) fasst verschiedene Arten von Störungen des Geschmackssinns zusammen. Es gibt qualitative und quantitative Geschmacksstörungen. Qualitative Geschmacksstörungen sind z. B. die Parageusie, d.h. Betroffene nehmen Geschmacksreize anders wahr als normal. Bei der Phantogeusie schmecken die Patienten etwas, obwohl kein Geschmacksreiz wie zum Beispiel Nahrung vorhanden ist. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Phantogeusie durch Vismodegib hervorgerufen wurde.</p> <p>Durch Störung der Proliferation der Geschmackszellen durch Hemmung des Sonic Hedgehog Signaltransduktionsweges kam es bei den Patienten zur Hypogeusie, hier war die Minderung des Geschmackssinns stark ausgeprägt oder zur Ageusie, die Patienten konnten nicht mehr schmecken.</p> <p>Das Auftreten von Geschmacksstörungen war für die Patienten sicherlich</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>unangenehm. Die individuelle Nutzen-Risiko Abwägung eines jeden BCC-Patienten zeigte, dass der persönliche Nutzen der Vismodegib-Therapie aus Patientensicht positiv war. Zwei von 94 Patienten brachen die Therapie in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) aufgrund von Dysgeusie ab. Nach Absetzen der Vismodegib-Therapie war bei einem dieser Patienten die Dysgeusie nicht vollständig reversibel. 96,2% der Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) mit dem unerwünschten Ereignis Dysgeusie tolerierten diese Vismodegib Nebenwirkung und setzten die Therapie fort.</p> <p>In der medizinisch-wissenschaftlichen Gesamtbetrachtung stellt die Nebenwirkung Dysgeusie eine für den Patienten sicherlich unangenehme Nebenwirkung dar, die für die Therapie des laBCC und smBCC klinisch keine Bedeutung hat. Insgesamt ist dies ein weiterer Hinweis für das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib.</p> <p>7.2.9 Gesamtrate gastrointestinale (Magen-Darm) häufige (≥10% der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie) unerwünschte Ereignisse</p> <p>Tabelle 16: Ergebnisse für gastrointestinale (Magen-Darm) unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 1246 1256 1319"> <tr> <td data-bbox="277 1246 620 1319"></td> <td data-bbox="620 1246 1256 1319" style="text-align: center;">SHH4476g (ERIVANCE)</td> </tr> </table>		SHH4476g (ERIVANCE)	
	SHH4476g (ERIVANCE)			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>Nausea (Übelkeit)</td> <td>34 (32,7)</td> <td>23 (32,4)</td> <td>11 (33,3)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe (Durchfall)</td> <td>28 (26,9)</td> <td>19 (26,8)</td> <td>9 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>Obstipation (Verstopfung)</td> <td>20 (19,2)</td> <td>13 (18,3)</td> <td>7 (21,2)</td> </tr> <tr> <td>Emesis (Erbrechen)</td> <td>18 (17,3)</td> <td>11 (15,5)</td> <td>7 (21,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p> <p>laBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse Das häufigste gastrointestinale unerwünschte Ereignis war in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Nausea (Übelkeit). 23 (32,4%) der mit Vismodegib behandelten laBCC-Patienten gab bis zur final-konfirmatorische Analyse Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl nicht.</p> <p>smBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse</p>				30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)				Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				Nausea (Übelkeit)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)	Diarrhoe (Durchfall)	28 (26,9)	19 (26,8)	9 (27,3)	Obstipation (Verstopfung)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)	Emesis (Erbrechen)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)	
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																															
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																													
Anzahl (%) Patienten mit...																																
Nausea (Übelkeit)	34 (32,7)	23 (32,4)	11 (33,3)																													
Diarrhoe (Durchfall)	28 (26,9)	19 (26,8)	9 (27,3)																													
Obstipation (Verstopfung)	20 (19,2)	13 (18,3)	7 (21,2)																													
Emesis (Erbrechen)	18 (17,3)	11 (15,5)	7 (21,2)																													

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7 Patienten (21,2%) der smBCC-Patienten aus der Studie SHH4476g (ERIVANCE) gaben bis zur final-konfirmatorische Analyse Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Nach dem 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) waren n=11 Patienten (33%) betroffen.</p> <p>Nausea laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Da kein Patient die Studien wegen Übelkeit abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist Nausea im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.</p> <p>Diarrhoe (Durchfall)</p> <p>laBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse</p> <p>16 (22,5%) der Patienten mit laBCC der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten eine Diarrhoe, der Anteil dieser Patienten erhöhte sich bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) auf 19 Patienten (26,8%).</p> <p>smBCC: Diarrhoe (Durchfälle), Studienergebnisse</p> <p>Bei den smBCC Patienten der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigten 7 Patienten (21,2%) bei der final-konfirmatorische Analyse und 9 Patienten (27,3%) beim 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) Diarrhoen.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da kein Patient die Studien wegen Diarrhoe abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist „Diarrhoe“ im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.</p> <p>Obstipation (Verstopfung)</p> <p>laBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse</p> <p>11 (15,5%) der Patienten mit laBCC in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten das UE Obstipation. Der Anteil dieser Patienten mit Verstopfung erhöhte sich bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) auf n=13 (18,3%). Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Obstipation ab.</p> <p>smBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse</p> <p>Bei den smBCC-Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurde bei 6 (18,2%) Patienten bei der final-konfirmatorische Analyse und 7 Patienten (21,2%) beim 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) eine Obstipation diagnostiziert. Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Obstipation ab.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Da kein Patient die Studien wegen Obstipation abbrach und die Symptome</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist Obstipation im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.</p> <p>Emesis (Erbrechen)</p> <p>laBCC: Emesis (Erbrechen), Studienergebnisse</p> <p>10 (14,1%) der Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie mit laBCC zeigten das Symptom Emesis, der Anteil dieser Patienten erhöhte sich bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) auf 11 (15,4%).</p> <p>smBCC: Emesis (Erbrechen), Studienergebnisse</p> <p>Bei den smBCC Patienten der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie zeigten 5 (15,2%) bei der final-konfirmatorische Analyse und 7 Patienten (21,2%) beim 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) das Symptom Erbrechen. Kein Patient in der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie brach die Therapie wegen Erbrechen ab.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Da kein Patient die Studien wegen Emesis abbrach und die Symptome sich bei Unterbrechung der Medikation mit Vismodegib zurückbildeten, ist „Emesis“ im Rahmen der Vismodegib-Therapie eine für den Patienten zwar unangenehme, aber klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Vismodegib-Therapie.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>laBCC und smBCC Gesamtfazit/Interpretation gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse</p> <p>CTCAE-Grad 1 oder 2 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten in der Vismodegib BCC Safety Population (n=138) sehr häufig auf. 42 (30,4%) Patienten klagten über Übelkeit, 42 Patienten (29,0%) über Durchfall, 29 Patienten (21,0%) über Verstopfung und 19 Patienten (13,8%) über Erbrechen. CTCAE-Grad 3 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten sehr selten auf. Bei je einem Patient (0,07%) wurde eine CTCAE-Grad 3 Übelkeit und Durchfall dokumentiert. CTC-Grad 4 oder 5 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten nie auf. Generell stellen gastrointestinale Nebenwirkungen im Rahmen einer Arzneimitteltherapie für den Patienten unangenehme Begleiterscheinungen dar. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten führten gastrointestinale Nebenwirkungen besonders auch in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) nicht dazu, dass die Studie abgebrochen oder unterbrochen wurde.</p> <p>Insgesamt ist dies ein weiteres Indiz für das positive Nutzen Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.</p> <p>7.2.10 Gesamtrate sonstige unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥10% der laBCC und smBCC Patienten in der ERIVANCE-Studie</p> <p>Tabelle 17: Ergebnisse für sonstige häufige unerwünschte Ereignisse aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SHH4476g (ERIVANCE)			
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)			
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	
	Anzahl (%) Patienten mit...			
	Inappetenz (Verminderter Appetit)	29 (27,9)	18 (25,4)	11 (33,3)
	Gewichtsverlust	54 (51,9)	39 (54,9)	15 (45,5)
	Fatigue (Müdigkeit)	45 (43,3)	31 (43,7)	14 (42,4)
	Tussis (Husten)	20 (19,2)	11 (15,5)	9 (27,3)
	Arthralgie^a	17 (16,3)	13 (18,3)	4 (12,1)
	Dyspepsie^a	11 (10,6)	10 (14,1)	1 (3,0)
	Kopfschmerz^a	15 (14,4)	11 (15,5)	4 (12,1)
	Nasopharyngitis^a	13 (12,5)	10 (14,1)	3 (9,1)
	Pruritus^a	11 (10,6)	10 (14,1)	1 (3,0)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 539 1256 679" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: im Vergleich zu den im Dossier dargestellten häufigen UE neu hinzugekommen</p> </div> <p>laBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse Zum Datenschnitt für die primäre Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE) berichteten 16 Patienten (22,5%) mit laBCC über Inappetenz. Bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Anzahl auf 18 Patienten (25,4%).</p> <p>smBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse Bei den smBCC Patienten waren es 8 Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) (24,2%) bei der final-konfirmatorische Analyse und 11 Patienten (33,3%) beim 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) bei denen Inappetenz diagnostiziert wurde.</p> <p>laBCC: Gewichtsverlust, Studienergebnisse 35 (49,3%) der Patienten mit laBCC in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zeigte Gewichtsverlust, der Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust erhöhte sich bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) auf n=39 Patienten (54,9%).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>smBCC: Gewichtsverlust, Studienergebnisse</p> <p>Bei den smBCC Patienten waren es in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) 13 Patienten (39,4%) bei der final-konfirmatorische Analyse und 15 Patienten (45,5%) beim 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013).</p> <p>laBCC: Fatigue (Müdigkeit), Studienergebnisse</p> <p>23 (32,4%) der Patienten mit laBCC gab in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) Müdigkeit an, der Anteil der Patienten erhöhte sich bis zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) auf n=31 Patienten (43,7%).</p> <p>smBCC: Fatigue (Müdigkeit), Studienergebnisse</p> <p>Bei den smBCC Patienten waren es in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) 14 Patienten (32,4%) bei der final-konfirmatorische Analyse die über Müdigkeit klagten. Der Anteil veränderte sich zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) nicht.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Bedingt durch mit der Vismodegib-Therapie im Zusammenhang stehenden Dysgeusie (Geschmacksstörungen) und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse kam es zu den Folgeereignissen verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Fatigue (Müdigkeit). Diese unerwünschten Ereignisse waren in der zulassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) hauptsächlich CTCAE-Grad 1 und 2 und nur bei wenigen Ereignissen CTCAE-Grad 3. Ein Patient zeigte ein CTCAE-Grad 4 Ereignis (Müdigkeit). Drei Patienten</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>brachen die Therapie wegen dieser Symptome ab. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten wurden verminderter Appetit, Gewichtsverlust und Müdigkeit von den meisten Patienten toleriert. Sowohl die Quantität als auch die Qualität dieser unerwünschten Ereignisse der Vismodegib-Therapie ist im Vergleich zu anderen Tumortherapien als günstig einzustufen. Insgesamt ist dies ein weiteres Indiz für das positive Nutzen Risiko-Verhältnis von Vismodegib in der Indikation laBCC und smBCC.</p> <p>laBCC: (Tussis) Husten, Studienergebnisse</p> <p>Acht Patienten (11,3%) mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom berichteten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) über Husten als UE. Im Verlauf zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich der Anteil an laBCC-Patienten, die das Symptom Husten zeigten, auf n=11 (15,5%).</p> <p>smBCC: (Tussis) Husten, Studienergebnisse</p> <p>Patienten mit smBCC berichteten häufiger über Husten der Studie SHH4476g (ERIVANCE). In dieser Patientengruppe war der Anteil mit n=8 (24,2%) mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit laBCC. Im Verlauf zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich der Anteil an smBCC-Patienten, die das Symptom Husten zeigten, auf n=9 (27,3%).</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation</p> <p>Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses „Husten“ führte in keinem Fall zum Abbruch der Therapie. Inwieweit die Metastasierung des BCC für das</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>Auftreten des Hustens ursächlich gewesen war, konnte bislang nicht geklärt werden.</p> <p>Arthralgie, Dyspepsie, Kopfschmerz, Nasopharyngitis, Pruritus</p> <p>Im Vergleich zum final konfirmatorischen Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE). sind zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) Arthralgie, Dyspepsie, Kopfschmerz, Nasopharyngitis, Pruritus als Sicherheitsendpunkte hinzugekommen, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten.</p> <p>laBCC und smBCC Fazit/Interpretation: Arthralgie, Dyspepsie, Kopfschmerz, Nasopharyngitis, Pruritus, Studienergebnisse</p> <p>Diese Kategorien an unerwünschten Ereignissen erreichten erst zum 30 Monats-Update das 10%-Niveau. In der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung der Patienten wurden diese unerwünschten Ereignisse von den meisten Patienten toleriert.</p> <p>7.2.11 Neoplasien (Neubildungen)</p> <p>Tabelle 18: Ergebnisse für Neubildungen aus SHH4476g (ERIVANCE) (All-treated Population)</p> <table border="1" data-bbox="277 1259 1256 1334"> <tr> <td data-bbox="277 1259 680 1334"></td> <td data-bbox="680 1259 1256 1334" style="text-align: center;">SHH4476g (ERIVANCE)</td> </tr> </table>		SHH4476g (ERIVANCE)	
	SHH4476g (ERIVANCE)			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Gesamtpopulation (n=104)</th> <th>laBCC (n=71)</th> <th>smBCC (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Anzahl (%) Patienten mit...</td> </tr> <tr> <td>Neoplasien (Neubildungen)^a</td> <td>24 (23,1)</td> <td>20 (28,2)</td> <td>4 (12,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">davon...</td> </tr> <tr> <td>Plattenepithelkarzinom</td> <td>12 (11,5)</td> <td>9 (12,7)</td> <td>3 (9,1)</td> </tr> <tr> <td>Plattenepithelkarzinom der Haut</td> <td>3 (2,9)</td> <td>2 (2,8)</td> <td>1 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>Tumorschmerz^b</td> <td>2 (1,9)</td> <td>2 (2,8)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>onkologische Komplikation^b</td> <td>2 (1,9)</td> <td>2 (2,8)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Tumorblutung^b</td> <td>2 (1,9)</td> <td>2 (2,8)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Tumorulceration^b</td> <td>2 (1,9)</td> <td>2 (2,8)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Basosquamöses Karzinom</td> <td>1 (1,0)</td> <td>1 (1,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>malignes Melanom</td> <td>1 (1,0)</td> <td>1 (1,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Melanozytennävus</td> <td>1 (1,0)</td> <td>1 (1,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Hirnhautmetastasen</td> <td>1 (1,0)</td> <td>1 (1,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </tbody> </table>		30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)				Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)	Anzahl (%) Patienten mit...				Neoplasien (Neubildungen)^a	24 (23,1)	20 (28,2)	4 (12,1)	davon...				Plattenepithelkarzinom	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)	Plattenepithelkarzinom der Haut	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)	Tumorschmerz ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)	onkologische Komplikation ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)	Tumorblutung ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)	Tumorulceration ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)	Basosquamöses Karzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	Melanozytennävus	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	Hirnhautmetastasen	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)			
	30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013)																																																															
	Gesamtpopulation (n=104)	laBCC (n=71)	smBCC (n=33)																																																													
Anzahl (%) Patienten mit...																																																																
Neoplasien (Neubildungen)^a	24 (23,1)	20 (28,2)	4 (12,1)																																																													
davon...																																																																
Plattenepithelkarzinom	12 (11,5)	9 (12,7)	3 (9,1)																																																													
Plattenepithelkarzinom der Haut	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)																																																													
Tumorschmerz ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)																																																													
onkologische Komplikation ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)																																																													
Tumorblutung ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)																																																													
Tumorulceration ^b	2 (1,9)	2 (2,8)	0 (0,0)																																																													
Basosquamöses Karzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)																																																													
malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)																																																													
Melanozytennävus	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)																																																													
Hirnhautmetastasen	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)																																																													

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	metastasiertes malignes Melanom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	metastasiertes Plattenepithelkarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	Ösophaguskarzinom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	Sarkom	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	Seborrhoische Keratose	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	Infizierte Neoplasien	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	
	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ^b	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	
	Daten aus [55] BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: gut- und bösartig, sowie nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen) b: im Vergleich zu den im Dossier dargestellten preferred terms (kodiert nach MedDRA v16) neu hinzugekommen				
	Neoplasien laBCC und smBCC Fazit/Interpretation Ähnliche umweltbedingte Risikofaktoren führen zur Entwicklung des BCC und des „Squamous Cell Carcinoma“ (SCC, Plattenepithelkarzinom). In der Literatur finden sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SCC, nachdem ein Patient ein BCC entwickelt hatte, im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung [59-62]. Die Inzidenzrate für die Entwicklung eines neuen SCC nach einem initialen SCC liegt im Bereich von 3 bis 7,7 Prozent bezogen auf 100 Personen-Jahre oder einem kumulativen 3-Jahres-Risiko von 9% auf 23%, während die Inzidenzrate für die Entwicklung eines neuen SCC nach einem initialen BCC Bereich von 0,3 bis 6,3 Prozent bezogen auf 100 Personen-Jahre oder kumulativen 3-Jahres-Risiko von 1% bis 19% liegt [62].</p> <p>Die bis zum Zeitpunkt der primären Analyse der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie am häufigsten dokumentierte Neubildung war das Plattenepithelkarzinom. Bei n=9 (12,7%) der Patienten mit laBCC und n=3 (9,1%) der Patienten der smBCC und trat dieses unerwünschte Ereignis auf. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 und zum 30-Monats-Update (Datenschnitt: 30. Mai 2013) erhöhte sich die Rate nicht. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung des SCC ist. Auch die Zahlen für das Plattenepithelkarzinom der Haut veränderten sich zum 30-Monats Update nicht.</p> <p>Unter den 14 laBCC Patienten mit SCC in der „gepoolten Safetypopulation“ zeigte eine Überprüfung der Patienten-Krankengeschichten, dass sechs von 14 Patienten bereits in der Anamnese ein SCC, einen Morbus Bowen oder aktinische Keratose (prämaligene Neoplasie für das SCC) aufwiesen. Das beobachtete Auftreten des SCC bei BCC-Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden, liegt innerhalb der erwarteten Norm.</p> <p>Plattenepithel-Karzinome der Haut können durch eine lokale operative Maß-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahme entfernt werden. Da Patienten mit fortgeschrittenen BCC unter ständiger dermatologischer Kontrolle stehen, stellen hier die Plattenepithelkarzinome der Haut keinen therapielimitierenden Faktor für die Vismodegib-Therapie des BCC dar.</p> <p>In der Zulassungsstudie, sowie in den anderen Vismodegib-Studien sind weitere Krebsarten als Einzelfälle berichtet worden. Neoplasien wie das basosquamöses Karzinom, das malignes Melanom, der Melanozytennävus, Hirnhautmetastasen, das metastasiertes malignes Melanom, das metastasiertes Plattenepithelkarzinom, das Ösophaguskarzinom und das Sarkom traten bei jeweils nur einem Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Zum Datenschnitt nach 18 Monaten am 29. Mai 2012 und zum 30 Monats Update am 30.Mai 2013 veränderten sich die Inzidenzen nicht. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Vismodegib-Therapie nicht ursächlich für die Entstehung dieser Karzinome war. Es deutet viel darauf hin, dass die während der Vismodegib-Therapie beobachteten Zweittumore metachrone Zweitkarzinome darstellen. Inwieweit die Neoplasien dennoch im Zusammenhang mit der Hemmung des Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg stehen könnten, ist Gegenstand der Überwachung durch die Arzneimittelsicherheit nach Zulassung.</p> <p>Gesamtfazit SHH4476g (ERIVANCE) – Unerwünschte Ereignisse: Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (≥10%) in der zu-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lassungsrelevanten Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (68,3%; laBCC 70,4%; smBCC 63,6%), Alopezie (63,5%; laBCC 66,2%; smBCC 57,6%), Dysgeusie (51,0%; laBCC 45,1%; smBCC 63,6%), Gewichtsverlust (46,2%; laBCC 49,3%; smBCC 39,4%), Fatigue (Müdigkeit) (35,6%; laBCC 32,4%; smBCC 42,4%), Nausea (Übelkeit) (28,8%; laBCC 32,4%, smBCC 21,2%), Verminderter Appetit (23,1%; laBCC 22,5%, smBCC 24,2%), Diarrhoe (Durchfall) (22,1% laBCC 22,5%, smBCC 21,2%).</p> <p>Die Ergebnisse des Risikoprofils der anderen Studien, MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) sind vergleichbar.</p> <p>Bislang konnte bei keinem BCC Patienten (laBCC und smBCC), der während einer Vismodegib-Therapie verstorben war, ein klinischer Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie hergestellt werden.</p> <p>Das Risikoprofil von laBCC und smBCC-Patienten ist vergleichbar.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p>Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie, der MO25616 (STEVIE)-Studie wurden schwangerschaftsbezogene unerwünschten Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind nicht aufgetreten (laBCC und smBCC).</p> <p>Differenziert nach laBCC und smBCC traten folgende unerwünschten Ereignisse auf:</p> <p>laBCC:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alle laBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen (70,4%) Alopezie (66,2%), Gewichtsverlust (49,3%), Dysgeusie (45,1%), Fatigue (Müdigkeit) (32,4%), Nausea (Übelkeit) (32,4%), Verminderter Appetit (22,5%) und Diarrhoe (Durchfall) (22,5%).</p> <p>26,8% der laBCC Patienten in der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 39,4% der laBCC Patienten zum 30-Monatsupdate sind keine weiteren SUE hinzugekommen.</p> <p>In der ERIVANCE brachen in der Gruppe mit laBCC elf Patienten (15,5%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie aufgrund eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=16 (20,2%) der Patienten mit laBCC die Vismodegib-Therapie wegen eines UE ab. Bis zum 30-Monats Update waren es n=18 Patienten (25,4%).</p> <p>Bis zum ersten Datenschnitt der der Studie SHH4476g (ERIVANCE) am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=33 (46,5%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 56,3%. Nach dem 30-Monats-Update waren es n=43 Patienten (60,6%).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da die Wirkung von BSC bei Patienten mit laBCC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für laBCC nicht durchführbar. Im Vergleich zu einer alterentsprechenden Kohorte der gesunden Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse deutlich erhöht. Dieser Vergleich ist für eine wissenschaftliche komparative Darstellung des Sicherheitsprofils von Vismodegib bei der Therapie des laBCC als ein sehr konservatives Vorgehen anzusehen, da unerwünschte Ereignisse, die auf Grund der Grunderkrankung hervorgerufen wurden, nicht in den Vergleich eingehen. In der medizinisch-wissenschaftlichen Gesamtbeurteilung der Nutzen-Risiko-Analyse von Vismodegib sind diese in der Studie SHH4476g ERIVANCE beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung des „Unmet Medical Need“ und der Schwere der Grunderkrankung des laBCC den Patienten zumutbar, da der Nutzen einer Vismodegib-Therapie das Risiko bei weitem übertrifft.</p> <p>smBCC:</p> <p>Alle smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad.</p> <p>Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (≥10%) in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) zum final-konfirmatorischen Datenschnitt waren Muskelspasmen und Dysgeusie mit je (63,6%), gefolgt von Alopezie (57,6%), Fatigue (Müdigkeit) (42,4%), Gewichtsverlust (39,4%), Verminderter Appetit (24,2%), Nausea (Übelkeit) (21,2%) und Diarrhoe (Durchfall) (21,2%).</p> <p>21,2% der smBCC Patienten in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) hatten</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), zum Zeitpunkt des 18-Monats-Updates waren es 24,2% der smBCC Patienten, zum Zeitpunkt des 30-Monats Update sind keine weiteren SUE hinzugekommen.</p> <p>In der Studie SHH4476g ERIVANCE brachen in der Gruppe der Patienten mit smBCC zwei (6,1%) bis zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse die Therapie wegen eines UE ab. Bis zum 18-Monats-Update mit dem Datenschnitt vom 29. Mai 2012 brachen n=5 (15,2%) der Patienten mit smBCC die Vismodegib-Therapie wegen eines UE ab, bis zum 30-Monatsupdate brach kein weiterer smBCC-Patient die Studie ab.</p> <p>Bis zum ersten Datenschnitt der ERIVANCE am 26. November 2010 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=11 (33,3%) der Patienten mit smBCC auf. Nach dem 18-Monats-Follow-Up erhöhte sich diese Zahl auf 42,4%, bis zum 30-Monats Update waren es 45,5%.</p> <p>Da die Wirkung von BSC bei Patienten mit smBCC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignis-se unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich für smBCC nicht durchführbar. Im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kohorte der gesunden Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse deutlich erhöht. Dieser Vergleich ist für eine wissenschaftliche komparative Darstellung des Sicherheitsprofils von Vismodegib bei der Therapie des smBCC als ein sehr konservatives Vorgehen anzusehen, da unerwünschte Ereignisse, die auf Grund der Grunderkrankung hervorgerufen wurden, nicht in den Vergleich eingehen. In der medizinisch-wissenschaftlichen Gesamtbeurteilung der Nutzen-Risiko-Analyse von Vismodegib sind diese in der Studie</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SHH4476g ERIVANCE beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung des „Unmet Medical Need“ und der Schwere der Grunderkrankung des smBCC den Patienten zumutbar, da der Nutzen einer Vismodegib-Therapie das Risiko bei weitem übertrifft.</p> <p>7.3 Ansprechraten zugelassener, onkologischer Wirkstoffe</p> <p>Der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC entspricht für Patienten mit laBCC 42,9%. In der seltenen Indikation laBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertete ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Annahme keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Das Ausmaß des Effektes von IRF-bewertetem ORR wird daher als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Diese Einstufung erfolgt auch vor dem Hintergrund der Ansprechraten anderer Wirkstoffe in onkologischen Indikationen, die bereits vom G-BA bewertet wurden. Die hierzu erstellte Tabelle aus dem Value Dossier wurde aktualisiert. Auch nach Aktualisierung der Tabelle liegt die IRF-bewertete objektive Ansprechrate von 42,9% deutlich über dem Median der IRF-bewerteten Ansprechraten der in der Tabelle aufgeführten onkologischen Wirkstoffe.</p> <p>Beim smBCC entspricht der Behandlungseffekt im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Operation, Strahlentherapie und BSC 30,3%. Das Ausmaß des Effektes von ORR/IRF wird auch für die Indikation smBCC als beträchtlich eingestuft. Der Effekt stellt bei einer lebensbe-</p>	<p>Siehe Ausführungen (S. 56-67) zum Argument des Stellungnehmers unter 2.3 „Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten“.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>drohlichen Erkrankung für die es bislang keine zugelassenen Therapiemöglichkeiten gab, eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Die IRF-bewertete objektive Ansprechrate beim smBCC liegt auch deutlich über dem Großteil der Ansprechraten der in der Tabelle aufgeführten Wirkstoffe.</p> <p>Tabelle 19: Ansprechraten (IRF-bewertet) zugelassener Wirkstoffe bei onkologischen Präparaten, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet wurden (Präparate, für die Stand 15.11.2013 mindestens eine IQWiG Bewertung veröffentlicht war)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff¹</th> <th>Indikation</th> <th>Primärer Studienendpunkt²</th> <th>ORR²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Endpunkt ORR IRF-bewertet</td> </tr> <tr> <td>Aflibercept Quelle: [63]</td> <td>(metastasiertes) Kolorektalkarzinom</td> <td>OS</td> <td>19,8%⁴</td> </tr> <tr> <td>Axitinib Quelle: [64]</td> <td>Nierenzellkarzinom (fortgeschrittenes)</td> <td>PFS</td> <td>19,4%⁴</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Quelle: [65]</td> <td>Hodgkin-Lymphom (rezidiertes oder refraktäres CD30+)</td> <td>ORR</td> <td>75%⁴</td> </tr> <tr> <td>Eribulin Quelle: [66]</td> <td>Brustkrebs (lokal fortgeschritten oder metastasiert)</td> <td>OS</td> <td>12,20%⁴</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff ¹	Indikation	Primärer Studienendpunkt ²	ORR ²	Endpunkt ORR IRF-bewertet				Aflibercept Quelle: [63]	(metastasiertes) Kolorektalkarzinom	OS	19,8% ⁴	Axitinib Quelle: [64]	Nierenzellkarzinom (fortgeschrittenes)	PFS	19,4% ⁴	Brentuximab Quelle: [65]	Hodgkin-Lymphom (rezidiertes oder refraktäres CD30+)	ORR	75% ⁴	Eribulin Quelle: [66]	Brustkrebs (lokal fortgeschritten oder metastasiert)	OS	12,20% ⁴	
Wirkstoff ¹	Indikation	Primärer Studienendpunkt ²	ORR ²																							
Endpunkt ORR IRF-bewertet																										
Aflibercept Quelle: [63]	(metastasiertes) Kolorektalkarzinom	OS	19,8% ⁴																							
Axitinib Quelle: [64]	Nierenzellkarzinom (fortgeschrittenes)	PFS	19,4% ⁴																							
Brentuximab Quelle: [65]	Hodgkin-Lymphom (rezidiertes oder refraktäres CD30+)	ORR	75% ⁴																							
Eribulin Quelle: [66]	Brustkrebs (lokal fortgeschritten oder metastasiert)	OS	12,20% ⁴																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ipilimumab Quellen: [67], [68]	Melanom (fortgeschrittenes: nicht resezierbares oder metastasiertes)	OS	28,5% ⁷	
Pertuzumab Quelle: [69]	Brustkrebs	PFS	80,2% ⁴		
Pixantron Quelle: [70]	Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom (mehrfach rezidiertes oder therapierefraktäres aggressives)	ORR/CR/CRu	40% ⁴		
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die neu verfügbaren Daten der ERIVANCE-Studie sowie die Einordnung der Höhe der ORR sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Der Zusatznutzen von Vismodegib sollte sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smbCC mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet werden.</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>		
	<p>Anmerkung:</p> <p>8 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag</p> <p>Im Stadium der frühen Nutzenbewertung ist es in so seltenen Indikationen wie dem laBCC und smBCC (Quasi-Orphan Indikationen) aufgrund der geringen Patientenzahlen schwierig, gesicherte Aussagen zur Übertragbarkeit der ERIVANCE-Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag zu treffen.</p> <p>Einen Anhaltspunkt in diese Richtung können die deutschen Daten der STEVIE-Studie liefern (Auswertung der deutschen Patienten). An dieser Studie ist ein Großteil der deutschen Hauttumorzentren beteiligt. Da wohl fast alle Patienten mit laBCC und smBCC in den Hauttumorzentren behandelt werden, ist es durch die Zentrenauswahl (Einschluss fast aller deutscher Hauttumorzentren) sehr wahrscheinlich, dass der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie repräsentativ abgebildet ist.</p> <p>Darstellung neuer ausgewählter Ergebnisse: MO25616 (STEVIE), deutsche Patienten des 300 Patienten DSMB-Datenschnittes [71]</p> <p>Tabelle 20: Charakterisierung der deutschen Subpopulationen</p> <table border="1" data-bbox="277 1286 1263 1369"> <tr> <td data-bbox="277 1286 591 1369"></td> <td data-bbox="591 1286 1263 1369"> <p>MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012</p> </td> </tr> </table>		<p>MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012</p>	<p>Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ERIVANCE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.</p> <p>Die derzeit noch laufende STEVIE-Studie ist eine multizentrische, offene, einarmige Studie. Es sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom eingeschlossen. Eine Ableitung der Aussage, dass sich die ERIVANCE-Patienten nicht von den Patienten im deutschen Versorgungsalltag unterscheiden aufgrund der Daten der deutschen Patienten aus der STEVIE-Studie, ist nicht belegt.</p>
	<p>MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012</p>			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Alle Patienten (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
	Geschlecht, Anzahl (%)			
	weiblich	12 (35,3)	11 (36,7)	1 (25,0)
	männlich	22 (64,7)	19 (63,3)	3 (75,0)
	Rasse, Anzahl (%)			
	Weiß	34 (100)	30 (100)	4 (100)
	Alter in Jahren			
	Mittelwert (StD)	63,8 (19,1)	62,6 (19,2)	73,0 (17,8)
	Median	61	60	70,5
	Min-Max	18-96	18-90	55-96
	Altersgruppe in Jahren, Anzahl (%)			
	<65	19 (55,9)	17 (56,7)	2 (50,0)
	≥65	15 (44,1)	13 (43,3)	2 (50,0)
	Gewicht in kg			
	Mittelwert (StD)	n.b.	n.b.	n.b.
	Median	n.b.	n.b.	n.b.
	Min-Max	n.b.	n.b.	n.b.
	fehlender Wert	n.b.	n.b.	n.b.
	ECOG Performance	26 (76,5)	24 (80,0)	2 (50,0)

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	Status, Anzahl (%)	6 (17,6)	5 (16,7)	1 (25,0)	
	0	2 (5,9)	1 (3,3)	1 (25,0)	
	1	0	0	0	
	2				
	fehlender Wert				
	gebärfähig (Frauen)				
	ja	2 (16,7)	2 (18,2)	0 (0,0)	
	nein	10 (83,3)	9 (81,8)	1 (100)	
	Ort der Läsionen (lokal fortgeschritten), Anzahl (%)				
	Haut	30 (88,2)	30 (100)	0 (0,0)	
	Kopf	23 (67,6)	23 (76,7)	0 (0,0)	
	Nacken	6 (17,6)	6 (20,0)	0 (0,0)	
	Rumpf	10 (29,4)	10 (33,3)	0 (0,0)	
	Extremitäten	8 (23,5)	8 (26,7)	0 (0,0)	
	Andere Hautstellen	5 (14,7)	5 (16,7)	0 (0,0)	
	Lymphknoten	n.b.	n.b.	n.b.	
	Knochen	n.b.	n.b.	n.b.	
	Lunge	n.b.	n.b.	n.b.	
	Leber	n.b.	n.b.	n.b.	
	Andere Stellen	n.b.	n.b.	n.b.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	Ort der Läsionen (metastasiert) Anzahl (%)				
	Haut	2 (5,9)	1 (3,3)	1 (25,0)	
	Kopf	2 (5,9)	1 (3,3)	1 (25,0)	
	Nacken	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)	
	Rumpf	n.b.	n.b.	n.b.	
	Extremitäten	n.b.	n.b.	n.b.	
	Andere Hautstellen	n.b.	n.b.	n.b.	
	Lymphknoten	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	Knochen	3 (8,8)	0 (0,0)	3 (75,0)	
	Lunge	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	Leber	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	Gastrointestinaltrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Andere Stellen	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	Zeit von erster Diagnose eines BCC bis zur Studienmedikation (in Jahren)				
	Mittelwert (StD)	13,2 (11,8)	13,5 (12,5)	10,6 (4,1)	
	Median	10,2	10,2	10,6	
	Range	0,1-40	0,1-40	6,3-15,1	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	fehlender Wert	0	0	0	
	vorangegangene Therapie, Anzahl (%)				
	Chemotherapy (anthracycline)	2 (5,9)	2 (6,7)	0 (0,0)	
	Chemotherapy (non-anthracycline)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Hormotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Biologische Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Myeloblastische Therapie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Sonstige	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)	
	Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Range)	166,5 (29-338)	144,5 (29-338)	226,5 (174-261)	
	<p>Daten aus [71]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; n.b.= nicht berichtet; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; StD: Standardabweichung (Standarddeviation)</p> <p>a: im Vergleich zum Dossier zusätzlich dargestellt</p> <p>b: andere Therapieangaben im Vergleich zum Dossier</p>				
	<p>Die Ergebnisse der deutschen STEVIE-Patienten legen nahe, dass sich die ERIVANCE-Patienten nicht von den Patienten im deutschen Versorgungsall-</p>				

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tag unterscheiden.</p> <p>Auch aus einer internationalen Marktforschung geht hervor, dass in Deutschland etwas mehr Männer als Frauen betroffen sind. Das durchschnittliche Alter ist etwas höher als in der ERIVANCE-Studie. Die Marktforschung ist jedoch ein weiterer Anhaltspunkt, dass die ERIVANCE Daten hinsichtlich der Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind [72].</p> <p>Weitere ausgewählte Resultate der deutschen Patientenpopulation des 300 Patienten DSMB-Datenschnittes finden sich in Anhang 3.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Übertragbarkeit der ERIVANCE Studie auf den deutschen Versorgungskontext sollte proaktiv im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
Seite 27, Abs. 5	<p>Anmerkung: 9 Kosten und Therapiedauer</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass der Jahresdurchschnittsverbrauch auf 365 Gaben Vismodegib pro Jahr basieren sollte. Der pU weist darauf hin, dass 365 Gaben Vismodegib die Anzahl der tatsächlichen Gaben von Vismodegib pro Patient deutlich überschätzt. Der tatsächli-</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, Abs. 1	<p>che Verbrauch wird vielmehr mittels der medianen Dauer des IRF-bewerteten progressionsfreien Überlebens (9,5 Monaten) abgebildet.</p> <p>Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Operation beim smBCC sollten zwischen 1.902 € und 2.712 € liegen. Hierfür wurden die DRG J11C und DRG J11B [73] sowie der Bundesbasisfallwert für 2013 herangezogen [74].</p> <p>Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Strahlentherapie beim smBCC belaufen sich auf ungefähr 2.424 €. Hierfür wurden folgende EBM-Kennziffern herangezogen: 25211 („Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung“), 25341 („Bestrahlungsplanung II“), 25321 („Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen“), 40840 („Kostenpauschale zur Gebührenordnungsposition 25320 oder 25321“) und 25214 („Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung“) [75]. Es wurden 30 Bestrahlungen angenommen.</p> <p>Aufgrund der sehr geringen Fallzahl des smBCC ist jedoch eine genaue Abschätzung der Kosten für Operation und Strahlentherapie generell nur schwer möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten darum, einen Hinweis auf die unterschiedliche Schätzung des Verbrauchs in den Beschluss zum Zusatznutzen aufzunehmen.</p>	<p>durchschnittlich kürzer ist. Vismodegib wird gemäß Fachinformation kontinuierlich einmal täglich eingenommen.</p> <p>Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vismodegib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.</p> <p>Für die Patientengruppe mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom umfasst die Best-Supportive-Care auch operative und radiotherapeutische Maßnahmen mit palliativer Zielsetzung. Deren Kosten sind patientenindividuell in Abhängigkeit von Lokalisation, Anzahl und Ausmaß der Läsionen unterschiedlich und werden daher ebenfalls nicht beziffert.</p>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aBCC	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (advanced Basal Cell Carcinoma)
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
(HR)QoL	(Gesundheitsbezogene) Lebensqualität ((Health Related) Quality of Life)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
laBCC	lokal fortgeschrittenes (locally advanced) Basalzellkarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
NE	nicht erreicht
OP	Operation
OR(R)	Objektives Ansprechen (Rate), Objective Response (Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: IQWiG-Berichte. 2013.
- [2] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vismodegib (Erivedge®). Modul 3 A. 2013.
- [3] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Clinical Study Report. 2011.
- [4] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [5] Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. JAMA dermatology. 2013;149(5):615-6. Epub 2013/05/17.
- [6] Australian Cancer Network. Clinical practice guide: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. 2008.
- [7] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann R-D, Klein M, Werner J, et al. S2k - Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut. Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Version 03/2012). JDDG - Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2013;11(Supplement 3):11-6.
- [8] NCCN Guidelines. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers, Version 2.2013. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2013.
- [9] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, et al. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee "Basal Cell Carcinoma" of the European Dermatology Forum. 2011.
- [10] Garbe C, Kleeberg UR. Basalzellkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie - Standards in Diagnostik und Therapie Teil 2: Therapiekonzepte maligner Tumoren. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 5139-47.
- [11] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vismodegib (Erivedge®). Modul 4 A. 2013.
- [12] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-180 LOI - Clinical Q19. Erivedge RO5450815 - Responses to the CHMP day 180 list of outstanding issues. 2012.
- [13] Roche Registration Limited. Response to EMA Day-210 LOI - Q1. Erivedge RO5450815 - Responses to EMA Rapporteurs' Third Response Joint Assessment Report: List of outstanding issues to be addressed at an oral explanation and/or in writing. 2013.
- [14] Mackey H. Q1. 2013 Personal Communication: 29.11.2013.
- [15] European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Erivedge. International non-proprietary name: vismodegib. Procedure No. EMEA/H/C/002602. European Medicines Agency, 2013.
- [16] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.

- [17] McCain jr. JA. The Ongoing Evolution of Endpoints in Oncology. Managed Care [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 30.11.2013]; May, 2010(Supplement).
- [18] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
- [19] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: European Medicines Agency; 2012.
- [20] Layer G, Stahl T, Hoffend J. Bildgebende Beurteilung des Therapieansprechens unter Chemotherapie. [Radiological assessment of tumor response after chemotherapy]. *Radiologie up2date*. 2013;13(3):221-9.
- [21] Konferenz der Onkologischen Kranken- und Kinderkrankenpflege Deutsche Krebsgesellschaft e.V (KOK). Fragen zur Bedeutung ulzerierender Tumoren aus pflegerischer Sicht. 2013 Personal Communication.
- [22] Shah M, Mavers M, Bree A, Fosko S, Lents NH. Quality of life and depression assessment in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Int J Dermatol*. 2011;50(3):268-76. Epub 2011/02/24.
- [23] van Steensel MA, Frank J. Monoclonal origin of anatomically distinct basal cell carcinomas: is there really hard evidence at hand? *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2727-9; author reply 9-30. Epub 2006/07/29.
- [24] Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2013. Epub 2013/11/06.
- [25] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2171-9.
- [26] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1164-72. Epub 2009/09/04.
- [27] Shanoff LB, Spira M, Hardy SB. Basal cell carcinoma: a statistical approach to rational management. *Plastic and reconstructive surgery*. 1967;39(6):619-24. Epub 1967/06/01.
- [28] AMS GmbH. Systematische Recherche zur Identifizierung von Berichten über Spontanremissionen bei Fällen des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Rechercheprotokoll und Bericht. München: AMS GmbH, 2013.
- [29] Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Annals of surgery*. 1956;144(3):366-83. Epub 1956/09/01.
- [30] Hoc S. Spontanremissionen: Ein reales, aber seltenes Phänomen. *Deutsches Ärzteblatt* [Internet]. 2005; 102(46):[A-3162 / B-2671 / C-501 pp.]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/49164/Spontanremissionen-Ein-reales-aber-seltenes-Phaenomen>.
- [31] Kappauf H, Gallmeier WM. Spontanremissionen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompendium Internistische Onkologie - Standards in Diagnostik und Therapie Teil 1: Epidemiologie, Turbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 171-86.
- [32] Nouri K, Spencer JM, Taylor JR, Hayag M, DeVoursney J, Shah N. Does wound healing contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and

- electrodessication? *Dermatol Surg.* 1999;25(3):183-7; discussion 7-8. Epub 1999/04/08.
- [33] Spencer JM, Tannenbaum A, Sloan L, Amonette RA. Does inflammation contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and electrodesiccation? *Dermatol Surg.* 1997;23(8):625-30; discussion 30-1. Epub 1997/08/01.
- [34] Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol.* 2000;136(11):1318-24. Epub 2000/11/14.
- [35] Keuth H, (Hrsg.). Karl Popper: Logik der Forschung. Berlin: Akademie Verlag GmbH; 2007.
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2012-B-017, Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms - Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion gegenüber der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013 Personal Communication: 28.05.2013.
- [37] Hartman R, Hartman S, Green N. Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case. *Archives of dermatology.* 1986;122(8):912-4.
- [38] Brega Massone PP, Lequaglie C, Ferro F, Gallino G, Conti B, Cataldo I. [Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma of the skin. 3 case reports]. *Chirurgia italiana.* 2000;52(2):165-9. Epub 2000/06/01. Le metastasi polmonari da carcinoma basocellulare della cute. Presentazione di tre casi.
- [39] Ducic Y, Marra DE. Metastatic basal cell carcinoma. *American journal of otolaryngology.* 2011;32(6):455-8. Epub 2010/11/03.
- [40] Mall J, Ostertag H, Mall W, Doolas A. Pulmonary metastasis from a basal-cell carcinoma of the retroauricular region. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 1997;45(5):258-60. Epub 1997/12/24.
- [41] Rieger UM, Schlecker C, Pierer G, Haug M. Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision. *Tumori.* 2009;95(2):258-63.
- [42] Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: A case of a fatal BCC. *Dermatology Online Journal.* 2013;19(2).
- [43] Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. *Cutis.* 2007;80(1):60-6.
- [44] Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. *Journal of Dermatology.* 2011;38(1):97-100.
- [45] Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2004;18(3):334-6.
- [46] Taylor EJ, Golas L, Martel JR, Martel JB. Advanced Basal Cell Carcinoma in a Patient With Schizoaffective Disorder: Constraints and Management. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery.* 2012.
- [47] Wengler U, Siegfried W. METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1990;115(11):418-21.
- [48] Bryarly RC, Jr., Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1980;88(1):40-3.
- [49] Dai B, Kong YY, Ye DW, Xu XW, Yao XD, Zhang SL. Basal cell carcinoma of the scrotum: Clinicopathologic analysis of 10 cases. *Dermatologic Surgery.* 2012;38(5):783-90.

- [50] Scanlon EF, Volkmer DD, Oviedo MA, Khandekar JD, Victor TA. Metastatic basal cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 1980;15(2):171-80.
- [51] Reifenberger J, Ruzicka T. Basalzellkarzinom. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Hrsg. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. S. 1250-9.
- [52] Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. *Journal of skin cancer*. 2011;2011:328615. Epub 2010/12/15.
- [53] Sonntag M, Reifenberger J, Megahed M, Schulte KW. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2004;55(10):983-5.
- [54] Mackey H. Q2. 2013 Personal Communication: 29.11.2013.
- [55] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Post-hoc Analyses 30-Months Data Update. 2013.
- [56] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number: 203388Orig1s000 - Summary Review. Silver Spring, MD: 2012.
- [57] Wang LC, Liu ZY, Gambardella L, Delacour A, Shapiro R, Yang J, et al. Regular articles: conditional disruption of hedgehog signaling pathway defines its critical role in hair development and regeneration. *J Invest Dermatol*. 2000;114(5):901-8. Epub 2000/04/20.
- [58] Liu HX, Maccallum DK, Edwards C, Gaffield W, Mistretta CM. Sonic hedgehog exerts distinct, stage-specific effects on tongue and taste papilla development. *Developmental biology*. 2004;276(2):280-300. Epub 2004/12/08.
- [59] Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(3):422-6. Epub 1995/09/01.
- [60] Chuang TY, Tse J, Reizner GT. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) as a skin marker for internal malignancy: a case-control study. *American journal of preventive medicine*. 1990;6(4):238-43. Epub 1990/07/01.
- [61] Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):528-36. Epub 2001/09/25.
- [62] Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524-30. Epub 2000/12/15.
- [63] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Zaltrap® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Annex I: Summary of Product Characteristics. Lodon: European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Report (EPAR). 2013.
- [64] Pfizer Pharma GmbH. Inlyta® 1/5 mg Filmtabletten. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [65] Takeda GmbH. ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.05.2013].
- [66] Eisai Europe Ltd. HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.04.2013].

- [67] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [68] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23. Epub 2010/06/08.
- [69] Roche Pharma AG. Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Annex I: Summary of Product Characteristics. Lodon: European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Report (EPAR). 2013.
- [70] CTI Life Sciences. Pixuvri 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.04.2013].
- [71] F. Hoffmann-La-Roche Ltd. A single arm, open-label, phase II, multicentre study, to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. post-hoc Auswertungen DSMB-Update 3 (German Patients). 2013.
- [72] Genactis SAS. Global Report aBCC Market Landscaping: Patient's Characteristics. 2010.
- [73] Fallpauschalen-Katalog. G-DRG Version 2013. [Online-Datenquelle]. 2013 [Zugriffsdatum: 28.11.2013]. Verfügbar unter: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013.
- [74] GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2013. 2012 [Zugriffsdatum: 28.11.2013]. Verfügbar unter: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budget-verhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2013.pdf.
- [75] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Wirkung vom 01. Oktober 2013. Zuletzt geändert: September 2013. 2013 [Zugriffsdatum: 29.11.2013]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/8156.html>.

Anhang 1. Patienten mit mBCC in der Studie SHH4476g (ERIVANCE): Metastasierungsorte, Begleiterkrankungen und relevante Medikamentengaben

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Parasagittal/frontal lobe lesion Brain	Pain	Acetaminophen
		Edema	Dexamethasone
		Seizures	Levetiracetam
		Tremor in hands	
	Multiple lung lesions (right and left) Hilar adenopathy	None	
	Soft tissue lesion (lateral to left mandible) Left oral cavity lesion	Pain	Acetaminophen
		'Jaw stiffness'	
		Anorexia	
		Oral hypoaesthesia	
		Dysguesia	
	Multiple lung lesions (right and left)	'slight labored breathing'	
	Soft tissue lesion (lateral L trapezius) Multiple bone lesions (T3-T4, T7, T9, T10, T11, T12) Multiple lung lesions Axillary adenopathy	Neck pain	Hydromorphone Acetaminophen

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Multiple lung lesions Mediastinal adenopathy (left) Pleural mass Pleural effusion Multiple bone lesions	None	
	Multiple lung lesions (right and left) Axillary adenopathy (left)	Left arm pain	Methadone
		Fatigue	Methylphenidate
	Multiple lung lesions (right and left) Brain lesion (right occipital lobe) Medial canthus lesion (left) Hilar adenopathy (right)	Pain	
		Altered vision	
		Headaches (once a week)	
	Multiple lung lesions (right and left)	Shortness of breath on exertion	
	Multiple lung lesions (right and left) Axillary adenopathy Pleural effusion Bone lesion	Bone pain	Acetaminophen/hydrocodone bitartrate
		Muscle pain	Cyclobenzaprine
		Cough	
		Dyspnea	
		Limb edema	
	Multiple lung lesions (right and left) Lesion on forehead and left periorbital area Hilar adenopathy	None	
	Multiple lung lesions (right and left) Adenopathy (hilar, subcarinal, mediastinal)	Draining fistula from right temporal region	

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Multiple pleural lesions (right and left) soft tissue skin lesion Adrenal mass	Diminished hearing Dysphagia Dysarthria Right shoulder droop Dysphonic speech	
	Multiple lung lesions (R and L) Lesion center of forehead	Bleeding from lesion Epistaxis Atypical chest pain	
	Adenopathy (pre-carinal, r. mediastinal, subcarinal) Multiple bone lesions (right clavicular head, right 5th rib, sternum) Subcutaneous mass	Pain	Ibuprofen Oxycodone
	Cervical adenopathy (multiple lesions- middle and lower) Forehead Multiple lung lesions (right and left) Lesion right cheek Lesion forehead	Irritated eye/eye problems Exposure keratopathy Pain on face/head/legs Right facial droop Inability to open mouth Inability to swallow	Acetaminophen Oxycodone
	Multiple lung lesions (right and left) Axillary adenopathy Muscular mass	Edema	

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Multiple lung lesions (right and left) Pleural-based lung lesion Hilar adenopathy	Fatigue	
		Physical weakness	
	Adenopathy high (mediastinal, mid mediastinal, right hilar) Lesion left cheek, nose Brain lesion Multiple lung lesions	Facial pain	Acetaminophen/hydrocodone
		Fatigue	
		Loss of hearing	
	Multiple lung lesions (right and left) Liver lesion Soft tissue non nodal lesion (neck) Adenopathy (cervical, submental, lung, mediastinal, hilar)	None	
	Adenopathy (internal mammary, mediastinal) Multiple renal lesions (right and left) Spleen lesion Multiple liver lesions (right and left) Multiple bone lesions	Pain	Morphine
		Painful scalp lesions	Lidocaine
		Grade 2 low hemoglobin	
		Renal insufficiency	
		Neuropathic pain & tingling	Gabapentine
	Adenopathy (right cervical, right axillary, right hilar) Multiple skin lesions	Vision loss	
		Hearing loss	
	Multiple lung lesions (right and left) Multiple liver lesions Multiple kidney lesions (right and left) Adrenal lesion	Dyspnea	Tiotropium bromide
		Cough	
		Dry mouth	
	Multiple adenopathy (mediastinal)	'Bone mets'	Zolendronate

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Bone lesion Adrenal lesion	Fatigue Pain	Acetaminophen
	Adenopathy (infraclavicular, cervical, left axillary)	None	
	Multiple lung lesions (right and left) Adenopathy (axillary)	Dyspnea on exertion Pain	
	Bone lesion (occipital) Multiple lung lesions (right) Muscular mass Adenopathy (cervical, supraclavicular)	Infection on scalp wound Pain	Cephalexin and mupirocin Fentanyl Acetaminophen Oxycodone
	Forehead lesion Brain lesions (frontal lobe, paranasal sinuses)	Pain	Oxycodone
	Lung lesion (right) Scalp lesion (right parietal)	None	
	Multiple lung lesions (right and left) Adenopathy mediastinal Liver mass Left axillary lesion	None	
	Adenopathy (cervical -left and right) Brain lesion	Petit mal seizure	Pregabalin
	Multiple lung lesions (right and left)	Fatigue Lower back pain	Ibuprofen
	Multiple lung lesions (right)	'Bone mets'	Zolendronate

Patient Number*	Lesions at Baseline ^a	Concurrent Medical Conditions Attributable to Metastatic Disease at Baseline	Baseline Medications for Concurrent Medical Conditions Due to Metastatic Disease
	Pleural effusion Adrenal lesion Bone lesions (thoracic spine vertebral bodies 11 and 12)	Dyspnea	
	Multiple lung lesions (right and left) Bone lesion Adenopathy (right axillary)	Cough Intermittent paresthesia (right arm and right index finger)	

Source: CSR SHH4476g, Vignette and Narratives.

* Information entfernt

^a Site of metastatic lesion summarized based on medical review, including target and non-target lesions identified by independent review facility and investigator.

Anhang 2. Neuevaluierung weiterer mutmaßlich relevanter Publikationen aus der Recherche zu BSC bei mBCC

Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle zu Ein-/Ausschlusskriterien im Vismodegib-Dossier [11])
Askoxylakis V, Debus J, Bischof M. Radiotherapy of skin cancers. Expert Review of Dermatology. 2010;5(2):173-81.	A1: kein mBCC
Cakravorty RC. The place of surgery in the treatment of skin cancer. Indian Journal of Dermatology. 1969;14(3):89-96	A1: kein mBCC
Cheng HL, Thomson SJ. Radiotherapy and metastatic basal cell carcinoma: A lack of evidence. ANZ Journal of Surgery. 2008;78(11):1044-5.	A4: Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Dogan L, Karaman N, Bahadir Cetin I, Ozgen K. Ileri Evre Agresif Seyirli Bas-Boyun Bolgesi Tumorlerinde uc Olgu Esliginde Genisletilmis Cerrahi Teknikler. Extended surgical techniques in advanced aggressive head and neck tumors: Presentation of three cases. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2012;3(1):76-9.	A1: kein mBCC
Dubas LE, Ingraffea A. Nonmelanoma Skin Cancer. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2013;21(1):43-53.	A2: nennt mBCC nur im Zusammenhang mit Vismodegib
Hulyalkar R, Rakkhit T, Garcia-Zuazaga J. The Role of Radiation Therapy in the Management of Skin Cancers. Dermatologic Clinics. 2011;29(2):287-96.	A1: kein mBCC
Kleine-Natrop HE. CHIRURGISCH-OPERATIVE THERAPIE DES DERMATOLOGEN BEI BASALIOMEN UND KARZINOMEN DES GESICHTS. Dermatologic surgery of basal cell epitheliomas and squamous cell carcinomas of the face. Dermatologische Monatsschrift. 1979;165(10):721-31.	A1: kein mBCC
Mignogna FV, Garay KF. Surgical rescue of recurrent carcinoma of the nasal columella. American journal of surgery. 1995;170(5):453-6.	A4: Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Phelan JT, Milgrom H. The use of Mohs' chemosurgery technique in the treatment of skin cancers. Surgery, gynecology & obstetrics. 1967;125(3):549-60.	A1: kein mBCC
Schoelch SB, Barrett TL, Greenway Ht Jr. Recognition and management of high-risk cutaneous tumors. Dermatologic Clinics. 1999;17(1):93-111.	A2: in Bezug auf BCC keine Therapieoptionen bei Metastasierung erwähnt
Stevens G. Update: Radiation therapy for skin cancer. Cancer Forum. 2012;36(3).	A1: kein mBCC
Veness MJ. The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2008;52(3):278-86.	A1: kein mBCC
Wang Y, Wells W, Waldron J. Indications and Outcomes of Radiation Therapy for Skin Cancer of the Head and Neck. Clinics in Plastic Surgery. 2009;36(3):335-44.	A4: Keine statistisch verwertbaren Daten oder Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten

Anhang 3. Darstellung weiterer ausgewählter Ergebnisse: MO25616 (STEVIE), deutsche Patienten des 300 Patienten DSMB-Datenschnittes [71]

Resultate zur Wirksamkeit

Hinsichtlich der Wirksamkeit sind aufgrund der geringen Patientenzahlen und der unterschiedlichen Definition des Ansprechens keine Aussagen hinsichtlich der Übertragbarkeit der ERIVANCE-Studie möglich. Der Vollständigkeit halber werden die Wirksamkeitsdaten der deutschen STEVIE-Patienten dennoch dargestellt.

Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 21: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) und historischer Kontrolle (Safety-Population)

	MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Alle Patienten (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
# Ereignis ^b (%)	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
# zensiert (%)	33 (97,1)	29 (96,7)	4 (100)
Mediane Zeit ^c 95% KI ^d	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]
Überlebens- rate in % nach 1 Jahr nach Eintritt in die Studie ^e 95% KI ^d	n.b.	n.b.	n.b.
<p>Daten aus [71]</p> <p>BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; n.b.= nicht berichtet; NE= nicht erreicht; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC</p> <p>a: Annahme: keine Wirksamkeit von BSC bei laBCC und smBCC (siehe Verweis). Diese Annahmen gelten jeweils im Vergleich zu laBCC und smBCC.</p> <p>b: Ereignis: Tod</p> <p>c: in Monaten</p> <p>d: 2-seitiges 95%-KI</p> <p>e: Die Daten zur Überlebensrate in % nach einem Jahr nach Eintritt in die Studie wurden nicht analysiert, da bis zum 300-Patienten DSMB Output lediglich 1 Ereignis (Tod) in der Gesamtpopulation der deutsche Bevölkerung stattgefunden hat</p>			

ORR

Tabelle 22: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate (ORR/Prüfarzt) und Teilkomponenten (CR, PR, SD, PD) aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline)

	MO25616 (STEVIE)		
	Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Gesamtpopulation (n=26)	laBCC (n=22)	smBCC (n=4)
Anzahl Pat. mit Response	8	8	0
CR	0	0	0
PR	8	8	0
SD	15	11	4
PD	0	0	0
fehlend	3	3	0
Responserate 95%-KI ^a in % ^b	30,8	36,4	0,0
Daten aus [71] BCC=Basalzellkarzinom; CR=complete response; KI=Konfidenzintervall; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: 2-seitiges 95%-KI b: Die Daten wurden für das DSMB Update ausschließlich auf dem dargestellten Detaillierungsgrad analysiert. Das 95%-Konfidenzintervall wurde nicht ausgewertet.			

DOR

Tabelle 23: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens (DOR/Prüfarzt) aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (ITT-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline)

	MO25616 (STEVIE)		
	Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Alle Patienten (n=26)	laBCC (n=22)	smBCC (n=4)
# Ereignis ^a (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
# zensiert (%)	8 (100)	8 (100)	0 (0,0)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]
Daten aus [71] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; NE= nicht erreicht; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI			

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 24: Ergebnisse für PFS/Prüfarzt aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (ITT-Population)

	MO25616 (STEVIE): Prüfarzt Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Alle Patienten (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
# Ereignis ^a (%)	2 (5,9)	1 (3,3)	1 (25,0)
# zensiert (%)	32 (94,1)	29 (96,7)	3 (75,0)
Mediane Zeit ^b 95% KI ^c	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]	NE [5,7;NE]
Daten aus [71] BCC=Basalzellkarzinom; KI=Konfidenzintervall; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; NE= nicht erreicht; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC a: Ereignis: Tod oder Progression b: in Monaten c: 2-seitiges 95%-KI			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Tabelle 25: Ergebnisse für HRQoL (Skindex-16) aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Alle Patienten (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Symptome	n=24	n=23	n=1
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	14,4 (18,63)	14,5 (19,05)	12,5 (nb)
Wert an C2D1 (StD)	11,5 (17,39)	11,2 (17,74)	16,7 (nb)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-3,0 (13,37)	-3,3 (13,59)	4,2 (nb)
	n=11	n=9	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	18,9 (21,11)	21,8 (22,32)	6,3 (8,84)
Wert an C7D1 (StD)	7,6 (14,05)	9,3 (15,14)	0,0 (0,0)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-11,4 (22,9)	-12,5 (25,26)	-6,3 (8,84)
	n=8	n=8	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	18,2 (24,59)	18,2 (24,59)	
Wert EoS (StD)	18,2 (26,16)	18,2 (26,16)	
Veränderung zu EoS (StD)	0,0 (4,98)	0,0 (4,98)	
Emotion	n=24	n=23	n=1
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	42,5 (34,44)	44,2 (34,11)	2,4 (nb)
Wert an C2D1 (StD)	28,0 (33,37)	28,6 (33,99)	14,3 (nb)

Veränderung zu C2D1 (StD)	-14,5 (18,78)	-15,6 (18,33)	11,9 (nb)
	n=11	n=9	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	31,6 (32,49)	36,8 (33,84)	8,3 (8,42)
Wert an C7D1 (StD)	19,7 (24,49)	22,5 (26,25)	7,1 (10,10)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-11,9 (28,81)	-14,3 (31,65)	-1,2 (1,68)
	n=8	n=8	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	40,5 (38,03)	40,5 (38,03)	
Wert EoS (StD)	31,0 (36,89)	31,0 (36,89)	
Veränderung zu EoS (StD)	-9,5 (16,35)	-9,5 (16,35)	
Funktion	n=24	n=23	n=1
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	22,4 (27,76)	23,3 (27,96)	0,0 (nb)
Wert an C2D1 (StD)	22,1 (32,54)	23,0 (32,92)	0,0 (nb)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-0,3 (24,59)	-0,3 (25,14)	0,0 (nb)
	n=10	n=9	n=1
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	15,0 (24,96)	16,7 (25,87)	0,0 (nb)
Wert an C7D1 (StD)	14,7 (22,23)	16,3 (22,94)	0,0 (nb)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-0,3 (6,56)	-0,4 (6,96)	0,0 (nb)
	n=8	n=8	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	20,4 (32,09)	20,4 (32,09)	
Wert EoS (StD)	15,8 (24,99)	15,8 (24,99)	
Veränderung zu EoS (StD)	-4,6 (11,26)	-4,6 (11,26)	
Gesamt	n=24	n=23	n=1
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	29,2 (23,73)	30,3 (23,65)	4,2 (nb)
Wert an C2D1 (StD)	22,0 (27,38)	22,5 (27,88)	10,4 (nb)
Veränderung zu C2D1 (StD)	-7,2 (13,04)	-7,7 (13,01)	6,3 (nb)
	n=11	n=9	n=2
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	23,0 (22,35)	26,7 (23,13)	5,9 (2,49)
Wert an C7D1 (StD)	14,7 (18,66)	17,2 (19,8)	3,1 (4,42)
Veränderung zu C7D1 (StD)	-8,3 (16,46)	-9,5 (18,14)	-2,8 (1,93)
	n=8	n=8	n=0
Ausgangswert ^{a, b} (StD)	28,6 (28,36)	28,6 (28,36)	
Wert EoS (StD)	23,0 (26,28)	23,0 (26,28)	
Veränderung zu EoS (StD)	-5,6 (10,25)	-5,6 (10,25)	

Daten aus [71]

BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; C2D1 = Zyklus 2 Tag 1 (nach ca. 1 Monat Behandlung); C7D1 = Zyklus 7 Tag 1 (nach ca. 6 Monaten Behandlung), EoS: End of Study oder frühzeitiger Abbruch; nb: nicht berechenbar; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC

a: alle Angaben: Mittelwert

b: Der Baselinewert ist auf Basis aller Patienten mit Baseline und dem jeweiligem Follow-up-Wert (C2D1, C7D1, EoS) berechnet

Es wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 26: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)			
Datenschnitt 19. Oktober 2012			
	Gesamtpopulation (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE	33 (97,1)	29 (96,7)	4 (100)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; UE= unerwünschtes Ereignis			

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der UE bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17.Mai 2012 n=12 (100%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=257 (92,4%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz der UE bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=29 (96,7%).

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der UE bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17.Mai 2012 n=138 (94,9%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=21 (95,5%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz der UE bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=4 (100%)

8.1.4.2 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)– weitere Untersuchungen

Tabelle 27: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)			
Datenschnitt 19. Oktober 2012			
	Gesamtpopulation (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
SUE	5 (14,7)	4 (13,3)	1 (25,0)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

laBCC, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der SUE bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17.Mai 2012 n=20 (14,5%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=49 (17,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz der SUE bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=4 (13,3%).

smBCC, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) betrug die Inzidenz der SUE bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt am 17.Mai 2012 n=2 (16,7%), zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 betrug sie n=4 (18,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz der SUE bei den smBCC-Patienten zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 n=1 (25,0%).

8.1.4.3 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – weitere Untersuchungen

Tabelle 28: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)			
Datenschnitt 19. Oktober 2012			
	Gesamtpopulation (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Therapieabbruch aufgrund UE	5 (14,7)	5 (16,7)	0 (0,0)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; UE= unerwünschtes Ereignis			

laBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) brachen bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 18 (13,0%) der laBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab, zum Datenschnitt vom 19. Oktober 2012 waren es n=43 (15,5%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz der unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten bei den laBCC-Patienten zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 n=5 (16,7%)

smBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) brach bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 kein Patient der smBCC Patienten die Studie wegen eines UE ab, zum Datenschnitt vom 19. Oktober 2012 waren es n=2 (9,1%), darunter war kein Patient des DSMB-Datenschnitts: deutsche Patienten.

8.1.4.4 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 sowie 3, 4 und 5 separat-weitere Untersuchungen

Tabelle 29: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ 3 aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)			
Datenschnitt 19. Oktober 2012			
	Gesamtpopulation (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
UE CTCAE ≥ 3	14 (41,2)	12 (40,0)	2 (50,0)
UE CTCAE =3	13 (38,2)	11 (36,7)	2 (50,0)
UE CTCAE =4	2 (5,9)	2 (6,7)	0 (0,0)
UE CTCAE =5	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC; CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events			
Es trat ein Todesfall (3,3%) in der laBCC-Gruppe auf. Keiner der smBCC-Patienten verstarb bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012.			

laBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 , sowie 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt der Studie MO25616 (STEVIE) am 17. Mai 2012 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=50 (36,2%) der Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 erhöhte sich diese Zahl auf n=123 (44,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 n=12 (40,0%). Zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 wiesen dabei 35 Patienten (25,4%) einen CTCAE-Grad =3 auf, bei neun Patienten (6,5%) wurde einen Grad = 4 und bei sechs Patienten (4,3%) ein Grad =5 UE dokumentiert. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 wurden bei n=94 (33,8%) der laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, n=20 Patienten (7,2%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und neun Patienten ein CTCAE-Grad =5. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten wurden bei n=11 (36,7%) der laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, n=2 Patienten (6,7%) zeigten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 und ein Patient ein CTCAE-Grad =5 (3,3%).

smBCC, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE ≥ 3 , sowie 3, 4 und 5 separat, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt der Studie MO25616 (STEVIE) am 17. Mai 2012 traten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 bei n=6 (50,0%) der Patienten mit smBCC auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 traten bei n=10 (45,5%) der Patienten ein CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 n=2 (50,0%). Zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 wiesen dabei sechs Patienten (50,0%) einen CTCAE-Grad =3 auf, bei keinem Patienten wurde einen Grad = 4 und 5 UE dokumentiert. Zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 wurden bei n=9 (40,9%) der laBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, kein Patient (7,2%) zeigte ein uner-

wünschtes Ereignis vom Grad 4 und ein Patient (4,5%) ein CTCAE-Grad =5. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten wurden bei n=2 (50,0%) der smBCC-Patienten ein CTCAE-Grad =3 dokumentiert, kein Patient zeigte ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 4 und CTCAE-Grad =5.

8.1.4.5 Gesamtraten häufiger unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten in der STEVIE-Studie auftreten) – weitere Untersuchungen

Tabelle 30: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse (alle UE die häufiger als bei 10% der Patienten auftreten) aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

	MO25616 (STEVIE) Datenschnitt 19. Oktober 2012		
	Gesamt- population (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Alopezie	19 (55,9)	15 (50,0)	4 (100)
Dysgeusie	14 (41,2)	11 (36,7)	3 (75,0)
Ageusie	6 (17,6)	6 (20,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	21 (61,8)	19 (63,3)	2 (50,0)
Hypogeusie	n.b.	n.b.	n.b.
Nausea (Übelkeit)	2 (5,9)	2 (6,7)	0 (0,0)
Diarrhoe (Durchfall)	2 (5,9)	2 (6,7)	0 (0,0)
Obstipation (Verstopfung)	4 (11,8)	3 (10,0)	1 (25,0)
Emesis (Erbrechen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inappetenz (Verminderter Appetit)	3 (8,8)	2 (6,7)	1 (25,0)
Gewichtsverlust	5 (14,7)	3 (10,0)	2 (50,0)
Fatigue (Müdigkeit)	9 (26,5)	8 (26,7)	1 (25,0)
Tussis (Husten)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (25,0)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; n.b.: nicht berichtet; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC			

Alopezie (Haarausfall)

laBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der MO25616 (STEVIE)-Studie kam es bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=63 (45,7%) der Patienten mit laBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt 19. Oktober 2012 kam es bei n=137 (49,3%) der Patienten zu Haarausfall. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Alopezie n=15 (50,0%).

smBCC: Alopezie, Studienergebnisse

Während der MO25616 (STEVIE)-Studie kam es bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei einem Patienten (8,3%) mit smBCC zu einer Alopezie. Zum Datenschnitt 19. Oktober 2012 kam es bei n=11 (50,0%) der Patienten zu Haarausfall. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Alopezie n=4 (100,0%).

Dysgeusie (Geschmacksstörungen)

laBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

In der MO25616 (STEVIE)-Studie trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=49 (35,5%) der laBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den laBCC Patienten bei n=40 (29,0%), der Anteil der Hypogeusie bei n=1 (0,7%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Dysgeusie (Geschmacksstörungen) n=11 (36,7%).

smBCC: Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Studienergebnisse

In der MO25616 (STEVIE) Studie traten bei n=5 (41,7%) der smBCC Patienten eine Dysgeusie auf. Der Anteil der Ageusie lag bei den smBCC Patienten bei n=1 (8,3%), der Anteil der Hypogeusie bei n=0. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Dysgeusie n=3 Patienten (75,0%).

Muskelspasmen

laBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 der Studie MO25616 (STEVIE) kamen bei n=73 der laBCC-Patienten (52,9%) Muskelspasmen vor. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 kamen bei n=166 Patienten (59,7%) Muskelspasmen vor. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Muskelspasmen n=19 Patienten (63,3%).

smBCC: Muskelspasmen, Studienergebnisse

Bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 der Studie MO25616 (STEVIE) kamen bei n=7 (58,3%) der smBCC-Patienten Muskelspasmen vor. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 kamen bei n=12 (54,5%) Muskelspasmen vor. Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Muskelspasmen n=2 Patienten (50,0%).

Nausea (Übelkeit)

laBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

Das häufigste gastrointestinale unerwünschte Ereignis in der Studie MO25616 (STEVIE) war Nausea (Übelkeit). 20 (14,8%) der mit Vismodegib behandelten laBCC-Patienten gab bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es n=39 Patienten (14,0%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Nausea n=2 (6,7%).

smBCC: Nausea (Übelkeit), Studienergebnisse

Zwei Patienten (16,7%) der smBCC-Patienten gaben bis zum Datenschnitt am 17. Mai Übelkeit als unerwünschtes Ereignis an. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren 4 Patienten betroffen (18,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Nausea n=0 (0,0%).

Diarrhoe (Durchfall)

laBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse

Bei 12 laBCC Patienten (8,7%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Diarrhoe als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 24 Patienten (8,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Diarrhoe n=2 (6,7%).

smBCC: Diarrhoe (Durchfall), Studienergebnisse

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Diarrhoe als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 4 Patienten (18,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Diarrhoe n=0 (0,0%).

Obstipation (Verstopfung)

laBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

Bei neun laBCC Patienten (6,5%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Obstipation als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 19 Patienten (6,8%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Obstipation n=3 (10,0%).

smBCC: Obstipation (Verstopfung), Studienergebnisse

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai Obstipation als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 3 Patienten (13,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Obstipation n=1 (25,0%).

Inappetenz (Verminderter Appetit)

laBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=15 (10,9%) der Patienten Inappetenz auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 45 Patienten (16,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Inappetenz n=2 (6,7%).

smBCC: Inappetenz (Verminderter Appetit), Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei Patienten (16,7%) der Inappetenz auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es drei Patienten (13,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Inappetenz n=2 (50,0%).

Gewichtsverlust

laBCC: Gewichtsverlust Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei n=15 (10,9%) der Patienten Gewichtsverlust auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 44 Patienten (15,8%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Gewichtsverlust n=3 (10,0%).

smBCC: Gewichtsverlust Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei Patienten (16,7%) Gewichtsverlust auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es vier Patienten (18,2%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Gewichtsverlust n=3 (10,0%).

Fatigue (Müdigkeit)

laBCC: Fatigue (Müdigkeit) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei elf (8,0%) der Patienten Fatigue (Müdigkeit) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 35 Patienten (12,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Fatigue n=8 (26,7%).

smBCC: Fatigue (Müdigkeit) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei zwei (16,7%) der Patienten Fatigue (Müdigkeit) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es 3 Patienten (13,6%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Fatigue n=1 (25,0%).

Tussis (Husten)

laBCC: Tussis (Husten) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei einem Patienten (0,7%) Tussis (Husten) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es vier Patienten (1,4%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Tussis n=0 (0,0%).

smBCC: Tussis (Husten) Studienergebnisse

In der Studie MO25616 (STEVIE) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 bei keinem Patienten (0,0%) Tussis (Husten) auf. Zum Datenschnitt am 19. Oktober waren es weiterhin kein Patient (0,0%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Tussis n=1 (25,0%).

8.1.4.6 Neoplasien (Neubildungen) – weitere Untersuchungen

Tabelle 31: Neubildungen aus MO25616 (STEVIE 300 Patienten DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten) (Sicherheits-Population)

MO25616 (STEVIE)			
Datenschnitt 19. Oktober 2012			
	Gesamtpopulation (n=34)	laBCC (n=30)	smBCC (n=4)
Anzahl (%) Patienten mit...			
Neoplasien^a(Neubildungen)	4 (11,8)	4 (13,3)	0 (0,0)
davon^b ...			
Plattenepithelkarzinom	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
Basalzellkarzinom	2 (5,9)	2 (6,7)	0 (0,0)
In situ Karzinom	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
Lipöse Neoplasie Malignitätsgrad unbekannt	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
Non-Hodgkin Lymphom	1 (2,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
Daten aus [71]			
BCC=Basalzellkarzinom; laBCC= lokal fortgeschrittenes BCC; smBCC = symptomatisches metastasiertes BCC			
a gut- und bösartig, sowie nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)			
b: im Vergleich zum Dossier andere PTs berichtet			

Neoplasien (Neubildungen)

laBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse Neoplasien

Bei zehn laBCC Patienten (7,2%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 eine Neubildung als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober 2012 waren es 23 Patienten (8,3%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Neoplasien n=4 (13,3%).

smBCC, Gesamtrate unerwünschte Ereignisse Neoplasien

Bei einem smBCC Patienten (8,3%) trat bis zum Datenschnitt am 17. Mai 2012 eine Neubildung als unerwünschtes Ereignis auf. Bis zum Datenschnitt am 19. Oktober war es ein Patient (4,5%). Für den DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten betrug die Inzidenz für Neoplasien n=0 (0,0%).

Gesamtfazit: DSMB-Datenschnitt: deutsche Patienten

Innerhalb der Studie MO25616 (STEVIE) wurden insgesamt 34 Patienten aus Deutschland mit Vismodegib therapiert. Bei 30 Patienten wurde ein laBCC diagnostiziert, bei 4 Patienten wurde ein smBCC diagnostiziert. Die Größe dieser deutschen Population lässt sicherlich keine abschließende Beurteilung des Sicherheitsprofils von Vismodegib für Patienten zu, die in Deutschland behandelt werden. Insgesamt stellt sich das Sicherheitsprofil für diese deutsche Stichprobe der MO25616 (STEVIE) Studie entsprechend der Gesamtstudie dar.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)

Datum	05.12.2013
Stellungnahme zu	Vismodegib (Erivedge®)
Stellungnahme von	Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 13.11.2013 hat der gemeinsame Bundesausschuss (GB-A) auf seiner Webseite die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzungsbewertung für Vismodegib (Erivedge®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Zusammenfassend kommt das IQWiG im Rahmen seiner Nutzungsbewertung zu dem Ergebnis, dass sowohl für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom als auch für Patienten mit symptomatisch metastasiertem Basalzellkarzinom kein Zusatznutzen von Vismodegib belegt ist.</p> <p>Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC) hat sich mit der Bewertung kritisch auseinandergesetzt und stimmt mit den Ausführungen des IQWiG über die Nutzungsbewertung gemäß §35 a SGB V prinzipiell überein.</p> <p>Ergänzend möchten wir folgende Anmerkungen machen:</p> <p>Das Basalzellkarzinom der Haut ist der häufigste nicht gutartige Tumor des Menschen. In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 170 Neuerkrankung/ 100.000 Einwohner und Jahr, wobei die chronischen lichtexponierten Hautareale wie Gesichtshaut, Kopf, Hals und Dekolleté am häufigsten betroffen sind. Basalzellkarzinome zeichnen sich durch eine große klinische Variationsbreite</p>	

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus. Unbehandelte oder insuffizient behandelte Basalzellkarzinome entwickeln sich über Monate bis Jahre und gehen in langen Verläufen in ulzerierende Läsionen über, die auch tiefere Gewebestrukturen zerstören können. Wenn durch schrankenloses Wachstum im Gesicht lebenswichtige Strukturen wie die Frontobasis oder die Arteria carotis erreicht werden, sind fatale Verläufe möglich. Metastasierungen eines Basalzellkarzinoms sind als extrem selten anzusehen.¹ Somit überrascht die hohe Zahl metastasierender Basalzellkarzinome in der Studie von Sekulic et al.² im Vergleich zur bekannten Literatur.</p> <p>Vom Basalzellkarzinom abzugrenzen ist das ebenfalls sehr selten vorkommende basosquamöse Karzinom, das eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Basalzellkarzinom aufweist. Dieser Tumor zeigt eine Verwandtschaft zum Plattenepithelkarzinom und besitzt die Potenz zur Metastasierung.³</p> <p>Die operative Therapie mit histologischer Kontrolle der vollständigen Schnittränder, auch als mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bezeichnet, ist als Goldstandard bei der Behandlung des Basalzellkarzinoms insbesondere bei größeren Tumoren, Rezidivtumoren sowie Tumoren im Kopf/ Hals-Bereich anzusehen. Mit der lückenlos histologisch kontrollierten Chirurgie sind Dauerheilungsraten von über 98% zu erreichen.¹</p> <p>In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die lokale Tumorchirurgie in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat. Mit der Tumeszenzlokalanästhesie sind fast alle Tumoren, auch sehr ausgedehnte und tief infiltrierende, gerade bei sehr alten multimorbiden Patienten, operativ beherrschbar. Damit entfällt das potentielle Narkoserisiko, das oft als Argument für eine vermeintliche Inoperabilität herangezogen wird.</p> <p>Zusammenfassend unterstützen wir die Entwicklung neuer, auch nicht-operativer Behandlungswege zur Therapie des Basalzellkarzinoms unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und des Zusatznutzens. Eine Inoperabilität des Basalzellkarzinoms ist unseres Erachtens nur dann gegeben, wenn eine tiefe Tumorfiltration von Knochenstrukturen vorliegt, deren Resektion zu einer vitalen Gefährdung des Patienten führt. Je nach Lokalisation und Tiefenausdehnung des Tumors, können knöchernen Strukturen partiell oder vollständig entfernt werden. Ein knöcherner Befall stellt daher per se keine Indikation für den Einsatz von Vismodegib dar. Die Entscheidung über die Inoperabilität des Tumors sollte hierbei interdisziplinär von unabhängigen Ärzten gestellt werden. Nur unter dieser Bedingung und wenn keine Strahlentherapie durchgeführt werden kann, erscheint ein palliativer Therapieansatz mit Vismodegib vertretbar.</p>	<p>Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none">- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). <p>Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.</p>

Stellungnehmer: Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PD Dr. med. habil. F. Bechara Präsident der DGDC</p> <p>PD Dr.med. habil. C. Kunte Vizepräsident der DGDC</p> <p>PD Dr.med habil. Tino Wetzig Schatzmeister der DGDC</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Jun;11 Suppl 3:10-5.
2. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Low JA, Mackey HM, Yauch RL, Graham RA, Reddy JC, Hauschild A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2171-9.
3. Betti R, Crosti C, Ghiozzi S, Cerri A, Moneghini L, Menni S. Basosquamous cell carcinoma: a survey of 76 patients and a comparative analysis of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas. *Eur J Dermatol.* 2013 Feb 1;23(1):83-6.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Datum	05.12.2013
Stellungnahme zu	Vismodegib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, vertreten durch den Präsidenten, Prof. Dr. Dr. A. Hemprich, Universität Leipzig, und Prof. Dr. Dr. M. Ehrenfeld, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats, Universität München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Standardtherapien in der Behandlung von Basalzellkarzinomen stellen die chirurgische Therapie und die Strahlentherapie bzw. deren Kombination dar. Damit können die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Basalzellkarzinomen suffizient und mit guter Prognose behandelt werden. Für kleine Subgruppen von Patienten stellen Operation und Bestrahlung keine sinnvollen Therapieoptionen dar, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit metastasierendem Basalzellkarzinom, bei denen die Metastasen chirurgisch und strahlentherapeutisch nicht sinnvoll therapiert werden können (problematischer Sitz, nicht akzeptable Nebenwirkungen der Therapie etc.). 2. Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen Chirurgie und/oder Radiotherapie keine sinnvollen Therapieoptionen mehr darstellen. Dazu zählen multipel voroperierte Patienten mit ausgedehnten Tumoren, die zudem bereits vorbestrahlt sind sowie Patienten mit fehlender Narkosefähigkeit oder Bestrahlungsfähigkeit. 3. Eine dritte Gruppe sind Patienten mit syndromal auftretenden Basalzellkarzinomen im Rahmen des Gorlin-Goltz-Syndroms. Das Gorlin-Goltz-Syndrom hat individuell eine sehr unterschiedliche Expressivität. Bei Patienten mit schnell synchron und metachron auftretenden Basalzellkarzinomen ist teilweise keine sinnvolle chirurgische Therapie und keine sinnvolle 	<p>Das Arzneimittel Erivedge® mit dem Wirkstoff Vismodegib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer ver-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Strahlentherapie möglich.</p> <p>Die bisher vorliegenden Studien belegen aus Sicht unserer Fachgesellschaft, dass durch Therapie mit Vismodegib in einzelnen ausgewählten Fällen Tumorremissionen bis zum Verschwinden der Tumoren auftreten können und die betroffenen Patienten, insbesondere Patienten aus den drei oben angegebenen Kategorien, zumindest für einige Zeit von der Therapie mit Vismodegib deutlich profitieren, in aller Regel zumeist mit akzeptablen Nebenwirkungen. Die relevante Literatur wurde in der Vismodegib-Nutzenbewertung durch das IQWiG vom 13.11.2013 aufgeführt.</p> <p>Es muss betont werden, dass gegenwärtig Langzeitergebnisse fehlen und das die Therapieeffekte in den oben angegebenen drei Gruppen von Problempatienten durch weitere breit angelegte Studien auch im Langzeitverlauf besser abgesichert werden müssen. Trotzdem erscheint es aus Sicht unserer Fachgesellschaft ethisch nicht vertretbar gegenwärtig Patienten, die in die oben genannten Kategorien passen und die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Therapie mit Vismodegib profitieren würden, die Therapie vorzuenthalten.</p> <p>Die Entscheidung zum verantwortungsvollen Einsatz des Präparates sollte in einem interdisziplinärem Tumorboard gefällt werden.</p>	<p>pflichtet ist, der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Erivedge® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p> <p>Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.</p> <p>Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vismodegib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Indikation erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 05.12.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Vismodegib/Erivedge® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15. November 2013 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Vismodegib (Erivedge®) veröffentlicht. Die Novartis Pharma GmbH, im Folgenden "Novartis" genannt, entwickelt gegenwärtig den Wirkstoff Erismodegib zur Behandlung des Basalzellkarzinoms und wird mit dem zu bewertenden Arzneimittel im direkten Wettbewerb stehen. Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO nimmt Novartis daher zur Nutzenbewertung von Vismodegib (Erivedge®) Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Europäische Kommission hat Vismodegib eine "bedingte Zulassung" („<i>Conditional Marketing Authorization</i>“) erteilt [1]. Aus Sicht von Novartis sind die im Folgenden beschriebenen Besonderheiten der bedingten Zulassung bei der Nutzenbewertung von Vismodegib angemessen zu berücksichtigen.</p> <p>Bevor ein Arzneimittel für das Inverkehrbringen zugelassen werden kann, muss es in der Regel umfangreiche Studien durchlaufen, damit seine Unbedenklichkeit, hohe Qualität sowie Wirksamkeit bei der Verwendung in der Zielgruppe sichergestellt sind. Zur Schließung medizinischer Versorgungslücken und im Interesse der öffentlichen Gesundheit kann es bei bestimmten Arzneimittelkategorien erforderlich sein, Zulassungen auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten zu erteilen und sie an bestimmte Auflagen zu knüpfen ("bedingte Zulassung"). Darunter fallen jene Arzneimittel, die zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohenden Krankheiten bestimmt sind, Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen, oder auch Arzneimittel, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden bezeichnet werden [2].</p> <p>Ein wesentliches Merkmal von Arzneimitteln mit bedingter Zulassung ist somit das Fehlen umfangreicher klinischer Daten zum Zeitpunkt der Zulassung. Wird dieser Umstand bei der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht entsprechend berücksichtigt, ist davon auszugehen, dass den meisten dieser Arzneimittel kein Zusatznutzen zugesprochen werden kann. Infolgedessen werden viele dieser Arzneimittel für die Versorgung der Patienten in Deutschland nicht mehr zur Verfügung stehen bzw. müssen zur Erfüllung des in § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegten Versorgungsanspruchs der Versicherten aufwendig und teuer importiert werden. Damit würde das Ziel der Europäischen Kommission unterkariert, medizinische Versorgungslücken bei besonders schwerwiegenden Erkrankungen durch ei-</p>	<p>Das Arzneimittel Erivedge® mit dem Wirkstoff Vismodegib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers kann von der Erteilung einer bedingten Zulassung eines Arzneimittels unter dem Gesichtspunkt, dass damit eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden soll, nicht automatisch auf den erfolgreichen Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V geschlossen werden. Anders als bei Orphan Drugs hat der Gesetzgeber den Zulassungstatbestand einer bedingten Zulassung nicht mit der Fiktion eines nachgewiesenen Zusatznutzens durch eine spezielle Regelung in § 35a Abs. 1 SGB V verknüpft. Daraus folgt, dass dem pharmazeutischen Unternehmer im Hinblick auf den Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel eine uneingeschränkte Darlegungs- und Beweislast obliegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen leichteren Zugang der Patienten zu neuen Arzneimitteln zu schließen.</p> <p>Eine bedingte Zulassung nach der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 kann bei Fehlen umfassender klinischer Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels erteilt werden, wenn die folgenden vier Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv; b) der Hersteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern; c) eine medizinische Versorgungslücke wird geschlossen; d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender Daten [2]. <p>Nach der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 kann also nur solchen Arzneimitteln eine bedingte Zulassung erteilt werden, die eine medizinische Versorgungslücke schließen. Eine medizinische Versorgungslücke liegt vor, wenn für eine Erkrankung kein zufriedenstellendes Arzneimittel vorhanden ist oder wenn das neue Arzneimittel gegenüber bereits vorhandenen Arzneimitteln einen bedeutenden therapeutischen Vorteil für die betroffenen Patienten mit sich bringt. Ein bedeutender therapeutischer Vorteil (engl. „<i>major therapeutic advantage</i>“) ist definiert als eine bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeit oder Sicherheit, wie etwa eine Verringerung der mit der Erkrankung assoziierten Morbidität oder Mortalität [3]. Arzneimittel, denen nach den genannten Kriterien eine bedingte Zulassung erteilt wurde, erbringen somit bereits durch diese Zulassung einen Nachweis für ihren Zusatznutzen.</p> <p>Die Evidenz zu Vismodegib entstammt aus einarmigen Studien. Da es zu diesem frühen Zeitpunkt unangemessen wäre, für ein Arzneimittel mit bedingter Zulassung Studien höchster Evidenzstufe zu for-</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Erivedge® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zu-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dern, sind gemäß § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV die vorgelegten Studien und Auswertungen als Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe für die Nutzenbewertung von Vismodegib heranzuziehen.</p> <p>Sollte dennoch eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich sein, kommt aus Sicht von Novartis unter angemessener Würdigung der besonderen Merkmale von Arzneimitteln mit bedingter Zulassung eine Einstufung des Zusatznutzens von Vismodegib als „nicht quantifizierbar“ verbunden mit einer zeitlichen Befristung der Entscheidung in Betracht. Vismodegib könnte damit weiterhin in der Therapie des Basalzellkarzinoms eingesetzt werden, wodurch auch eine spätere Neubewertung auf Grundlage von Versorgungsdaten zur Sicherheit des Arzneimittels möglich ist.</p>	<p>satznutzens von Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung, unter Abwägung der Nebenwirkungen, insgesamt als gering ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität", komplette Remission) erzielt wird, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion - Eri-vedge. EMA/CHMP/263262/2013. European Medicines Agency. 25. April 2013.

[2] Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. L 92/6.

[3] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement commission regulation (ec) no 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of regulation (ec) no 726/2004. EMEA/509951/2006. European Medicines Agency. 5. December 2006.

5.5 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 06. Dezember 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Vismodegib / Erivedge®>>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie Best Supportive Care ausreichend beschrieben und adäquat ausgewählt?	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom stehen ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie zur Verfügung.</p> <p>Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vismodegib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care.</p> <p>Für die Patientengruppe mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom umfasst die Best-Supportive-Care auch operative und radiotherapeutische Maßnahmen mit palliativer Zielsetzung.</p>

Mit Vismodegib steht ein neues Therapieprinzip in der Behandlung des symptomatischen metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, zur Verfügung.

Als Best Supportive Care (BSC) werden Therapieansätze verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich ziehen.

Für BSC wurde auf die Erkenntnisse einer qualitativen Marktforschungsstudie zurückgegriffen. Die von Kantar Health durchgeführte Studie „Best Supportive Care bei fortgeschrittenen BCC“ ist eine qualitative Marktforschungsstudie, die in Deutschland im September 2012 durchgeführt wurde. Die Studie bestand dabei aus zwei Phasen. In der ersten Phase wurden zwölf Einzelerkundungen mit onkologisch tätigen Dermatologen (neun Teilnehmer) und internistischen Onkologen (drei Teilnehmer) in zwei deutschen Städten durchgeführt.

Die Aufteilung der Symptome und die zur Behandlung verwendeten Therapieoptionen wurden aus dieser Studie entnommen (1)

Sind in dieser Studie alle Aspekte einer möglichen Best Supportive Care abgefragt worden? Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht eindeutig hervor, welche Möglichkeiten zur Behandlung zur Verfügung standen?

Unter anderem wird auf die Schmerztherapie als ein Bestandteil einer Best Supportive Therapie eingegangen. Bei der Auswahl der verwendeten Arzneimittel fällt auf, dass neben NSAR auch Fentanyl Verwendung finden. Wurde im Rahmen dieses Fragebogens auch die Option gegeben, weitere Schmerzmittel anzugeben?

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] _Modul3A_Vismodegib Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers vom 2013-07-31

5.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Datum	05.12.2013
Stellungnahme zu	Vismodegib (Erivedge®)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der ADO sind die deutschsprachigen Dermatoonkologen aus Klinik und Praxis organisiert. Sie genießt ein in der Therapie von Hautumoren weltweit hohes Ansehen und trägt kontinuierlich über klinische Studien, Grundlagenforschung sowie über aktive Leitlinienarbeit zur fortschreitenden Verbesserung der Situation von Patienten mit verschiedenen Formen von Hautkrebs bei. Durch die besondere Organisation der Deutschen Dermatoonkologie mit einem mittlerweile dichten Netz DKG-zertifizierter Hautkrebszentren wird durch uns eine für Hautkrebspatienten gute Versorgungsstruktur vorgehalten.</p> <p>Wir haben federführend die Erstellung der aktuellen interdisziplinären S2K-Leitlinie zum Basalzellkarzinom ausgearbeitet [1].</p> <p>Bedingt durch die gut entwickelte klinische Forschungsstruktur waren wir bereits frühzeitig in die Entwicklung von Erivedge zur Therapie des fortgeschrittenen BCC (aBCC) eingebunden und haben damit breite Erfahrung sammeln können: so haben vier deutsche Zentren an der globalen Phase 2-Studie ERIVANCE teilgenommen, 32 Zentren haben Patienten innerhalb der Safety-Studie STEVIE therapiert. Darüber hinaus sind es jetzt vorwiegend auch diese Zentren, die bereits Erfahrungen in der Post-Zulassungsanwendung seit August 2013 gesammelt haben. Insgesamt können wir aktuell Erfahrungen mit Erivedge bei etwa 200 Patienten überblicken.</p> <p>Für diese austherapierten Patienten in auswegloser Situation mit</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oftmals multiplen, letztlich nicht erfolgreichen Vortherapien stand bis zum Start der ersten Studien keine wirksame oder zugelassene Therapie zur Verfügung – die damalige Therapie kam im wahrsten Sinne des Wortes einem „Herumdoktoren“ gleich. Insbesondere bei lokal weit fortgeschrittenen, aber auch bei metastasierenden BCC wurden dann alle aus der soliden Onkologie bekannten Therapieoptionen mit insgesamt zweifelhaftem Nutzen für den Patienten herangezogen inklusive der Anwendung von Chemotherapie [2-9].</p> <p>Insofern besteht für diese Patienten mit aBCC ein großer Therapiebedarf. Wir sehen durch unsere bisherigen Erfahrungen mit Erivedge, dass sich die Situation für diese Patienten grundlegend geändert und ihnen nun in vielfacher Hinsicht neue Wege eröffnet hat.</p> <p>Was macht das aBCC aus?</p> <p>Das BCC ist der häufigste Tumor des Menschen. In Deutschland erkranken pro Jahr schätzungsweise 170 von 100.000 Menschen daran. Prädilektionsstellen sind lichtexponierte Hautareale wie Gesicht, Hals oder Dekolleté. Etwa 80% der Basalzellkarzinome treten im Kopf-Hals-Bereich auf. Der Tumor wächst langsam fortschreitend - wird er frühzeitig erkannt, ist er sowohl mittels operativer als auch konservativer Maßnahmen therapierbar und damit auch heilbar.</p> <p>Dennoch gibt es eine relativ kleine Zahl an BCC, die sich zu einem aBCC fort entwickeln und so entweder als laBCC oder als</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mBCC zur therapeutischen Herausforderung werden. Neben der Tumorgröße und der Infiltrationstiefe ist die Definition eines aBCC ebenso entscheidend, wo das BCC lokalisiert ist und ob daher Funktion und/ oder Ästhetik bereits durch den Tumor beeinträchtigt und/ oder durch eine Operation oder Strahlentherapie wesentlich oder zusätzlich beeinträchtigt werden. So kann es bei einem BCC am Auge durch OP oder Radiatio zur Schädigung des Lidapparates, des Tränenkanalsystems oder des Augenlichtes selbst kommen, bis hin zur Exenteratio bulbi. Bei einem aBCC der Nase mit Infiltration von Nasenknorpel oder Nasenbein kann die Nase nicht in Form und Funktion erhalten bleiben. Ein weiterer wesentlicher Punkt bei ulzerierenden aBCC (alte Bezeichnung: Ulcus rodens/ Ulcus terebrans) ist die durch den Tumor bedingte lokale Destruktion mit einhergehendem Substanzverlust [10].</p> <p>Was sind die Gründe für die Entwicklung von aBCC?</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCC, welche in der Vergangenheit vielfach voroperiert worden sind und bei denen es immer wieder zu in loco-Rezidiven kam: in solchen Fällen muss die Sinnhaftigkeit weiterer operativer Maßnahmen kritisch hinterfragt werden. • BCC-Rezidive, die in der Vergangenheit bereits bestrahlt wurden auf Grund von Inoperabilität: ein vorbestrahltes Hautareal kann nicht erneut radiotherapiert werden. 	<p>Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom - lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine absolute Bereicherung des extrem limitierten Therapiearsenals für Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierten Basalzellkarzinomen dar.</p>	<p>Behandlung der Erkrankung, unter Abwägung der Nebenwirkungen, insgesamt als gering ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität", komplette Remission) erzielt wird, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9, Z. 15 ff.	<p>Anmerkung: Im Folgenden ist es uns ein großes Anliegen, zu einzelnen Aspekten der Bewertung des IQWiG Stellung zu beziehen.</p> <p>1. Zu Spontanremissionen</p> <p>In der IQWiG-Bewertung wird dargestellt, dass Spontanremissionen beim fortgeschrittenen BCC nicht auszuschließen sind. Wir nehmen hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die Mitglieder des derzeitigen ADO-Vorstands haben in ihrer durchschnittlichen 20-jährigen dermatoonkologischen Laufbahn niemals eine Spontanremission eines fortgeschrittenen BCC beobachten können. Für uns würde die Beobachtung einer Spontanremission ein derart mitteilungswürdiges Ereignis darstellen, dass ein positiver Publication Bias zu Gunsten von Spontanremissionen zu erwarten wäre. In der Literatur finden sich keine Berichte zu einer Spontanremission eines BCC.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme des Zusatzes in die IQWiG Bewertung, dass es keinen Hinweis auf Spontan-</p>	<p>Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms unter Best-Supportive-Care zu erwarten sind.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	remissionen beim fortgeschrittenen BCC zu beobachten gibt.	
S. 7, Z. 9 ff. S. 12, Z. 1 ff.	<p>Anmerkung: 2. Zur Wirkung von Best Supportive Care (BSC)</p> <p>Der englische Begriff Best Supportive Care (BSC) steht in der Onkologie für bestmögliche unterstützende (= supportive) Behandlungsmaßnahmen bei Krebspatienten. Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) definiert Best Supportive Care wie folgt: «Supportive Behandlungsmaßnahmen für Krebspatienten umfassen das interdisziplinäre Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse und sollten zu jedem Zeitpunkt der Krankheit für Patienten allen Alters und unabhängig von der gegenwärtigen Behandlungsintention der gegen die Krankheit gerichteten Maßnahmen verfügbar sein.» Die Behandlung eines Tumorpatienten umfasst neben einer möglichen wirksamen gegen den Tumor gerichteten Therapie damit auch jegliche unterstützende/ begleitende Maßnahmen.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aspekte von BSC speziell in der Therapie des aBCC sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Linderung unmittelbarer Beschwerden bei ulzerierenden, nässenden und teils blutenden Tumoren durch kontinuierliches Wundmanagement mittels Wundreinigung, Reduktion der Keimbesiedlung und damit Reduktion des sehr belastenden Geruchs, darüber hinaus ein der Wundsituation angepasster Verband, welcher in Abhängigkeit der Situation alle ein bis zwei Tage gewechselt werden muss. (Zusätzlich bei Bedarf Reduktion von Schmerzen durch entsprechende Medikation). b. Bei metastasierenden Tumoren: unterstützende Maßnahmen zur Verbesserung des Allgemeinzustandes (z.B. Linderung von B-Symptomatik, Ernährungsberatung bei Kachexie) c. Bei Bedarf psychoonkologische Unterstützung 	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">von Patienten und deren Angehörigen</p> <p>Mit den Maßnahmen aus a), b) und c) ist eine Verbesserung des Allgemeinbefindens zu erreichen – allerdings kommt es dadurch nicht zu einer Rückbildung des Tumors im Sinne einer partiellen oder gar kompletten Remission.</p> <p>BSC hat damit aus unserer klinischen Perspektive überhaupt keinen Einfluss auf das Tumorsprechen!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des IQWiG und des G-BA, dass die sogenannte Best Supportive Care aus klinischer Sicht keinen Einfluss auf das Tumorsprechen hat.</p>	<p>Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vismodegib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care.</p>
S. 9, Z. 26 ff. S. 17, Z. 15 ff.	<p>3. Zur Beurteilung des Tumorsprechens von IaBCC durch den kombinierten Endpunkt</p> <p>An den Beratungen zum Studienkonzept der ERIVANCE-Studie waren einige internationale Meinungsbildner, darunter auch Vorstandsmitglieder der ADO, beteiligt. Hier bestand die Herausforderung, dass für die Tumorbeurteilung allein die RECIST-Kriterien als nicht umfassend genug beurteilt wurden – daher wurde ein kombinierter Endpunkt entwickelt. Das</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>laBCC ist einer der ganz wenigen Tumoren, die einerseits sichtbar an der Hautoberfläche und andererseits lokal infiltrierend und destruktiv wachsen. Der Tumor wächst also zum einen per continuitatem in die benachbarten anatomischen Strukturen vor, ohne „natürliche“ Grenzen zu respektieren, andererseits hat er auch die Fähigkeit, zu metastasieren, d.h. lymphogen oder hämatogen in anderen Organen Absiedlungen zu bilden.</p> <p>Zur Erstbeurteilung des BCC nutzen wir die Sichtbarkeit des Tumors in der klinischen Praxis: wir können die Hautveränderung in Form, Struktur und Oberflächenbeschaffenheit beschreiben und die Ausmaße des Tumors leicht bestimmen, d.h. wir messen den Tumor aus und beurteilen einen weiteren laBCC-typischen Parameter, die Ulzeration. Für oberflächliche und kleine Tumoren ist diese Methode allein ausreichend: für ein kleines, gut verschiebliches, klinisch gut abgrenzbares BCC sind die klinische Untersuchung und eine Probeexzision ausreichend, um in der Folge die weitere Therapie zu planen. Für laBCC gilt dies nicht. Wir benötigen dafür zusätzlich die radiologische Bildgebung, um die Ausdehnung in die Tiefe zu beurteilen, wobei sich hier meist erst das wahre Ausmaß des BCC zeigt. Andererseits reicht eine radiologische Bildgebung</p>	<p>Die objektive Ansprechrate stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen TumorgroÙe, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzte, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde. Außerdem wurden histologische Tumorbiospien der Ziel-Läsionen von Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Das objektive Ansprechen ist definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung, an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet. Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgte zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter ergibt die Overall-Clinical-Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen (mind. 5 mm) der Anteil mit der stärksten Wichtigung.</p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht aus, um alleine daraus das klinische Ausmaß des Tumors, z.B. den maximalen Durchmesser der Läsion, zu bestimmen. Mit Hilfe der kompletten Koordinaten (klinischer Befund mit Dokumentation als Foto, Patienten-individuelle Geschichte und radiologische Bildgebung) kann der Fall in einer Tumorkonferenz diskutiert und die Therapie festgelegt werden.</p> <p>Den Therapieverlauf beurteilen wir mit Hilfe der gleichen Instrumente – hinzu kommt dabei noch die Bewertung des Auftretens von neuen, unabhängigen BCC.</p> <p>Damit halten wir den kombinierten Endpunkt zur Erfassung des Gesamterkrankungsverlaufs für detailliert und auf diese Erkrankung speziell abgestimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz des gewählten klinischen kombinierten Endpunkt zur Erfassung des Gesamterkrankungsverlaufs für detailliert und auf diese Erkrankung speziell abgestimmt.</p>	<p>könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des Endpunkts begründet sein.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumor-Remission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten nicht eindeutig ableitbar. Des Weiteren sind die Daten zur Dauer des objektiven Ansprechens unter Vismodegib noch nicht ausreichend, um die Nachhaltigkeit einer Remission nach erfolgtem Ansprechen beurteilen zu können. Gemäß Operationalisierung des Endpunktes war ein Ansprechen von vier Wochen ausreichend, um als komplettes Ansprechen bewertet zu werden.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.9, Z. 26 ff. S. 17, Z. 15 ff. ^{^^}	<p>4. Zur Bedeutung des kombinierten Endpunktes und zur ORR als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Die Overall Response Rate ist definiert als Anteil der Patienten, die unter Therapie eine partielle oder komplette Remission erreichten. In der ERIVANCE-Studie wurde ein Ansprechen von 60 % (Investigator) und 42,9% (IRF-bewertet) beim laBCC sowie 45% (Investigator) und 30.3% (IRF-bewertet) erreicht: dies stellt für uns einen dramatischen Therapieeffekt in einer bisher derart ausweglosen Situation dar [16]</p> <p>Das klinische, d.h. das von außen mit dem bloßen Auge beurteilbare, Ansprechen ist sowohl für uns als betreuende Ärzte als auch für die Patienten direkt wahrnehmbar. Die klinische Erfahrung mit Erivedge zeigt, dass ein Ansprechen zumeist bereits in den ersten beiden Wochen unter Therapie zu beobachten ist. Ein Ansprechen für den betroffenen Patienten bedeutet: der Tumor verkleinert sich im Durchmesser, er wird flacher und weicher, und die Ulzeration bildet sich zurück. Damit reduzieren sich ebenso der üble Geruch und der Aufwand für das Wundmanagement. Der Rückgang des Tumors ist „live“ vom Patienten zu beobachten und bleibt – anders als bei anderen soliden Tumoren im Körperinneren - nichts Abs-</p>	<p>Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des Endpunkts begründet sein. Für die sich ergebende große Spannweite in der Qualität des Ansprechens, die mit dem Endpunkt partielle Response erfasst wird, ist die Patientenrelevanz nicht abschätzbar.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumor-Remission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten der Studie ERIVANCE nicht eindeutig ableitbar.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>traktes. Unterstützt wird die Nachvollziehbarkeit des äußeren Tumorrückgangs durch die radiologische Bildgebung.</p> <p>Wir erleben diese Erfahrung bei unseren Patienten als deutlichen Zugewinn an Lebensqualität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz des gewählten klinischen kombinierten Endpunkt als patientenrelevant.</p>	
<p>S.. 22, Z. 21 ff. S. 23, Z. 1 ff.</p>	<p>5. Zur Sicherheit von Erivedge</p> <p>Die aBCC-Betroffenen befinden sich in einer ausweglosen Situation – bislang gab es für diese Patienten keinerlei Therapiekonzept. Nun haben wir zum ersten Mal ein wirksames Präparat in der Hand, welches diesen Patienten mit einem hohen therapeutischen Bedarf helfen kann. Es gibt kaum eine Erkrankungssituation (Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Basismedikation), in der wir eine Therapie mit Erivedge nicht starten würden.</p> <p>Die häufigsten, unter Therapie auftretenden Nebenwirkungen sind: Dysgeusie/ Ageusie, Muskelkrämpfe, Gewichtsverlust, Alopezie und Fatigue [16]. Es ist nicht vorhersehbar, welche Patienten welche Nebenwirkung in welcher Ausprägung erfahren werden – die Schwere dieser Nebenwirkungen ist in</p>	<p>Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der Schadensaspekte ebenfalls nur Anhaltspunkte zur Sicherheit ableiten lassen. Allerdings stuft der G-BA trotz dieser Limitation die Nebenwirkungen, insbesondere vor dem Hintergrund der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und mit der Therapie assoziierter Todesfälle, als für die Patienten bedeutend ein. Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses Schadenspotenzial von Vismodegib gegenüberzustellen ist.</p> <p>Das Arzneimittel Erivedge[®] mit dem Wirkstoff Vismodegib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „Besonderen Bedingungen“ zuge-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Mehrzahl der Fälle mild bis moderat (Grad 1 und 2 Nebenwirkungen nach CTCAE) und führt nicht zum Therapieabbruch. Sind die Nebenwirkungen stärker ausgeprägt, so kann eine bis zu vierwöchige Therapiepause zum deutlichen Beschwerderückgang führen. Aus unserer Erfahrung heraus ist die Therapiepause am effektivsten, um die Nebenwirkungen zum Abklingen zu bringen.</p> <p>Im Vergleich zu nicht zugelassenen Therapiealternativen (z.B. konventionelle Chemotherapie, platinhaltiges Regime) sind die beobachteten Nebenwirkungen insgesamt in einem akzeptablen Verhältnis zum zu erwartenden Therapieerfolg zu sehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz des Sicherheitsprofils von Erivedge® basierend auf den zugrunde gelegten klinischen Daten.</p>	<p>lassen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Erivedge® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Hauschild, A., Breuninger, H., Kaufmann, R., et al. 2008. Short German guidelines: basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6 Suppl 1, S2-4.
- [2] Nicholson *Cancer Treat Res* 2009
- [3] McCusker et al., *ASCO Abstract* 2012
- [4] McCusker et al. submitted
- [5] Neudorfer et al. *Ann Ophthalmol* 1993
- [6] Rodriguez et al.
- [7] *Cutis* 2007, Wengler & Siegfried *DMW* 1990
- [8] Scanlon et al., *J Surg Oncol* 1980
- [9] Sendur et al., *JEADV* 2004
- [10] Sonntag, M., Reifenberger, J., Megahed, M., et al. *Hautarzt*; 55, 983-5. 2004. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]
- [11] Aszterbaum M, Epstein J, Oro A, Douglas V, LeBoit PE, Scott MP, Epstein EH Jr. *Nat Med*. 1999 Nov;5(11):1285-91; Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice.
- [12] Atahan IL, Yildiz F, Ozyar E, Uzal D, Zorlu F. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Mar-Apr;15(2):187-91 Basal cell carcinomas developing in a case of medulloblastoma associated with Gorlin's syndrome.
- [13] Onesti MG, Fino P, Fioramonti P, Amorosi V, Scuderi N. Ten years of experience in chronic ulcers and malignant transformation. *Int Wound J* 2013; doi: 10.1111/iwj.12134
- [14] Holfeld KI, Hogan DJ, Eldemire M, Lane PR. A psychosocial assessment of patients with basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 750–3
- [15] Husein-Elahmed H et al. *Eur J Dermatol* 2012; 22(4): 525-30
- [16] Sekulic, A., Migden, M. R., Oro, A. E., et al. 2012. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 366, 2171-2179

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Vismodegib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Vismodegib (Erivedge®) wird durchgeführt für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Vismodegib in beiden Indikationsgruppen Hinweise auf einen zwar nicht quantifizierbaren, vom Ausmaße aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Der detaillierte IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen von Vismodegib belegt ist. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vismodegib ist ein wirksames Präparat bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom.• Die Remissionsrate ist bei diesem Krankheitsbild und dieser Patientengruppe ein geeigneter und eigenständiger Endpunkt, weil sie hier im Zusammenhang mit einer klinisch relevanten progressionsfreien Überlebenszeit und einer positiven Beeinflussung der klinischen Symptomatik steht.• Belastende Nebenwirkungen sind unter Vismodegib häufig, aber selten im Grad 3/4. Die Nebenwirkungen von Vismodegib sind reversibel.• Die vermutliche Zahl der pro Jahr in Deutschland zu behandeln-	<p>Ausführungen zu den einzelnen Aspekten siehe unter den Ausführungen zu den spezifischen Aspekten im Folgenden (S. 224-231).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Patienten wird auf <50/Jahr geschätzt.</p> <p>Wir schlagen bei der Nutzenbewertung von Vismodegib ein Vorgehen wie bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status vor. Der Zusatznutzen ist aufgrund des Fehlens vergleichender Daten nicht quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Basalzellkarzinom (andere Bezeichnung: Basaliom) ist der weltweit häufigste maligne Tumor des Menschen. Zusammen mit dem Plattenepithelkarzinom (andere Bezeichnung: Spinaliom) bildet er die Gruppe der sogenannten „hellen“ Hautkrebsformen. Für diese Krankheitsgruppe wurde auf der Basis deutscher Krebsregister für das Jahr 2008 eine Zahl von 160.000 und 170.000 Neuerkrankungen geschätzt. Dabei ist das Basalzellkarzinom mit 80-90% die dominierende Unterform ist [1]. Trotz dieser großen Patientenzahl werden in Deutschland nur etwa 600 Sterbefälle pro Jahr gezählt.</p> <p>Möglicherweise liegt die tatsächliche Zahl der Neuerkrankten deutlich höher: in den USA wurden im Jahr 2006 1,6 Millionen Neuerkrankte mit Basalzellkarzinom registriert [2]. Die Inzidenz des Basalzellkarzinoms steigt. Hauptursache ist UV-Exposition.</p> <p>Fast alle Basalzellkarzinome weisen Genmutationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg auf. Dieser Signalübertragungsweg gehört zu den Entdeckungen, die die deutsche Biologin Christiane Nüsslein-Volhard bei ihrem Studien zur genetischen Steuerung der frühen Embryonalentwicklung bei der Fruchtfliege machte und für die sie 1995 mit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem Nobelpreis für Physiologie geehrt wurde. Beim Basalzellkarzinom spielen Veränderungen im Sonic Hedgehog-Übertragungsweg eine zentrale Rolle. Die Mutationen sind unterschiedlich, können auch andere Hedgehog-Moleküle betreffen und führen zu einer Signalaktivierung. Genetische Alterationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg wurden inzwischen bei sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden, von Lungenkrebs über Leukämien zu malignen Hirntumoren.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Basalzellkarzinome treten am häufigsten an den Sonnenlicht-exponierten Stellen des Körpers auf. Sie metastasieren selten, können aber lokal zu erheblicher Destruktion mit Beteiligung von Weichteilgewebe, Knorpel und Knochen führen. Ziel der Erstbehandlung ist die sorgfältige lokale Entfernung des Tumors, in der Regel mit chirurgischen Verfahren. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren liegt bei 90-95% [2]. Rezidivraten von >20% werden beobachtet bei bestimmten Lokalisationen des Primärtumors, histopathologischen Risikofaktoren und bei immunsupprimierten Patienten. Wenn die Resektionsränder bei adäquater chirurgischer Technik nicht sicher tumorfrei sind, kann eine adjuvante Bestrahlung empfohlen werden. In der Erstlinientherapie ist Bestrahlung eine Alternative, wenn chirurgische Verfahren nicht angewandt werden können. Sie kommt allerdings nicht bei allen Patienten in Betracht, z. B. nicht bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom (familiäres Basalzell-Naevus-Syndrom). Bei dieser seltenen, autosomal vererbten Erkrankung können hunderte bis tausende Basalzellkarzino-</p>	

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>me auftreten.</p> <p>Für die kleine Gruppe von Patienten, bei der ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom nicht mehr mit chirurgischen oder radiotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden kann, gibt es keine Standardtherapie.</p> <p>Vismodegib ist das erste Medikament, das den Hedgehog-Signalübertragungsweg inhibiert. Vismodegib wird einmal täglich oral in einer Dosierung von 150 mg appliziert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Vismodegib</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, nichtrandomisierte, multizentrische, Phase II Studie bei 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und bei 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom [3]. Darüber hinaus liegen publizierte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vismodegib bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom (familiäres Basalzell-Naevus-Syndrom) [4] und aus den kürzlich publizierten Daten des Expanded Access Programms vor [5].</p>	
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat entschieden, die für eine Vismodegib-Therapie geeigneten Patienten auf der Basis des Krankheitsstatus und der bisher erfolgten Vortherapie(n) in mehrere Untergruppen zu unterteilen, siehe Tabelle 1. Dieses Vorgehen bildet einen Teil der differenzialtherapeutischen Überlegungen bei diesen Patienten ab. Für eine individuelle Therapieentscheidung allerdings mindestens so wichtig ist die Lokalisation des Primärtumors, z. B. im Kopfbereich, bzw. der Metastasen, z. B. in der Lunge.</p> <p><i>Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Indikation	Einschränkung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Kommentar DGHO	Supportive-Care). Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom stehen ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie zur Verfügung. Der G-BA hat von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst. Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff Best-Supportive-Care subsummiert und aufgeführt.
	metastasiert, symptomatisch	für Operation nicht geeignet	Strahlentherapie	kein Standard, z. B. bei Lungenmetastasen	
	metastasiert, symptomatisch	für Strahlentherapie nicht geeignet	Operation	seltene Konstellation, kein Standardvorgehen	
	metastasiert, symptomatisch	weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet	Best Supportive Care	nachvollziehbar	
	lokal fortgeschritten	weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet	Best Supportive Care	nachvollziehbar	
	Therapieempfehlungen für diese Patienten sollen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, auch in Übereinstimmung mit den US amerikanischen NCCN Guidelines [6].				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>4. 2. Endpunkt Remissionsrate</p> <p>In Manual der DGHO zur Frühen Nutzenbewertung hatten wir auch den Endpunkt Remissionsrate diskutiert [7] und festgestellt: „Wenn Remissionsraten als Endpunkt verwendet werden, sind sie im Zusammenhang mit der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten.“ In diesem Zusammenhang ist die Remissionsrate bei der Nutzenbewertung von Vismodegib ein eigenständiger Endpunkt. Daten zu Wirksamkeit von Vismodegib in Bezug auf die Remissionsrate (RR) und das progressionsfreie Überleben (PFÜ) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom sind in Tabelle 2, bei Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom in Tabelle 3 und zur Prävention des Auftretens operationspflichtiger Basalzellkarzinom bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom in Tabelle 4 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Vismodegib beim lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="483 1201 1079 1390"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>N¹</th> <th>RR² (%)</th> <th>PFÜ³ (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ERIVANCE [3]</td> <td>63</td> <td>43</td> <td>9,5</td> </tr> <tr> <td>EAP⁴ [4]</td> <td>56</td> <td>46,4</td> <td>n.e.⁵</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)	ERIVANCE [3]	63	43	9,5	EAP ⁴ [4]	56	46,4	n.e. ⁵	<p>Die objektive Ansprechrate stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen Tumorgröße, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzte, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde. Außerdem wurden histologische Tumorbiopsien der Ziel-Läsionen von Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Das objektive Ansprechen ist definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung, an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet. Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgte zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter</p>
Studie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)											
ERIVANCE [3]	63	43	9,5											
EAP ⁴ [4]	56	46,4	n.e. ⁵											

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR-Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben; ⁴ EAP – Expanded Access Program; ⁵ n.e.- nicht angegeben;</p> <p>Das lokal fortgeschrittene Basalkarzinom ist durch die mit dem bloßen Auge sichtbare Lokalisation des Tumors symptomatisch. Die Remissionsraten unter Vismodegib liegen bei etwa 45%, die progressionsfreie Überlebenszeit ist mit 9,5 Monaten klinisch relevant.</p> <p>Tabelle 3: Vismodegib beim metastasierten Basalzellkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="483 944 1077 1136"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>N¹</th> <th>RR² (%)</th> <th>PFÜ³ (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ERIVANCE [3]</td> <td>33</td> <td>30</td> <td>9,5</td> </tr> <tr> <td>EAP⁴ [4]</td> <td>39</td> <td>30,8</td> <td>n.e.⁵</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR-Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben; ⁴ EAP – Expanded Access Program; ⁵ n.e.- nicht angegeben;</p> <p>Bei den Daten der Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom fehlt leider die Differenzierung in symptomatische und asymptomatische Patienten. Die Gesamtremissionsraten liegen bei 30%. Die progressionsfreie Überle-</p>	Studie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)	ERIVANCE [3]	33	30	9,5	EAP ⁴ [4]	39	30,8	n.e. ⁵	<p>ergibt die Overall-Clinical-Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen (mind. 5 mm) der Anteil mit der stärksten Wichtung.</p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des Endpunkts begründet sein. Für die sich ergebende große Spannweite in der Qualität des Ansprechens, die mit dem Endpunkt partielle Response erfasst wird, ist die Patientenrelevanz nicht abschätzbar.</p> <p>Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumor-</p>
Studie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)											
ERIVANCE [3]	33	30	9,5											
EAP ⁴ [4]	39	30,8	n.e. ⁵											

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>benszeit liegt mit 9,5 Monaten im selben Bereich wie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Sie ist klinisch relevant.</p> <p>Tabelle 4: Vismodegib zur Prävention operationspflichtiger Basalzellkarzinome bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom</p> <table border="1" data-bbox="331 769 1234 1056"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientenselektion</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Basalzellkarzinome (Fälle pro Jahr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tang, 2012 [5]</td> <td>Gorlin-Goltz-Syndrom</td> <td>Placebo</td> <td>Vismodegib</td> <td>41</td> <td>29 vs 2² p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Die Daten zur Verhinderung des Auftretens operationspflichtiger Basalzellkarzinome bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom wurden in einer randomisierten Studie versus Placebo erhoben. Sie belegen eindrucksvoll und statistisch signifikant die Wirksamkeit von Vismodegib.</p>		Erstautor / Jahr	Patientenselektion	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Basalzellkarzinome (Fälle pro Jahr)	Tang, 2012 [5]	Gorlin-Goltz-Syndrom	Placebo	Vismodegib	41	29 vs 2 ² p < 0,001	<p>Remission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten nicht eindeutig ableitbar. Des Weiteren sind die Daten zur Dauer des objektiven Ansprechens unter Vismodegib noch nicht ausreichend, um die Nachhaltigkeit einer Remission nach erfolgtem Ansprechen beurteilen zu können. Gemäß Operationalisierung des Endpunktes war ein Ansprechen von vier Wochen ausreichend, um als komplettes Ansprechen bewertet zu werden.</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Darstellung des Endpunktes PFS erfolgt nicht detailliert für die Einzelkomponenten aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere und ist somit in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen.</p>
Erstautor / Jahr	Patientenselektion	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Basalzellkarzinome (Fälle pro Jahr)									
Tang, 2012 [5]	Gorlin-Goltz-Syndrom	Placebo	Vismodegib	41	29 vs 2 ² p < 0,001									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen treten unter Vismodegib häufig auf, allerdings selten im Grad 3 oder 4. An vorderster Stelle stehen Muskelkrämpfe, Alopezie, Störungen des Geschmackssinns, Gewichtabnahme, Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe [3, 4]. Die Nebenwirkungen sind reversibel. In Zusammenschau mit anderen Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs ist hier von einem Substanzklasseneffekt auszugehen.</p>	<p>Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der Schadensaspekte ebenfalls nur Anhaltspunkte zur Sicherheit ableiten lassen. Allerdings stuft der G-BA trotz dieser Limitation die Nebenwirkungen, insbesondere vor dem Hintergrund der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und mit der Therapie assoziierter Todesfälle, als für die Patienten bedeutend ein. Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses Schadenspotenzial von Vismodegib gegenüberzustellen ist.</p>
	<p>4. 4. Endpunkt Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der SF-36 Fragebogen verwendet. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigten sich unter und nach der Vismodegib-Therapie nur geringe Veränderungen. Erhebungen zu spezifischen Symptomen im Sinne eines Patient-Related-Outcome (PRO) sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und in den publizierten Daten nicht enthalten.</p>	<p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der ERIVANCE-Studie der generische Fragebogen SF-36, als Änderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn, verwendet. Die Auswertungen des „Mental Component Summary“-Scores zeigen nach 12 Wochen eine Änderung zum Ausgangswert zu Studienbeginn um 1,2 Punkte und nach 24 Wochen um 1,0 Punkte. Für den „Physical Component Summary“-Score zeigen sich Änderungen in den Punktskalen von -1,9 Punkten nach 12 Wochen und -2,6 Punkten nach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>24 Wochen. Die Daten zu Studienende werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten der Fragebögen nicht zur Beurteilung eines Effektes herangezogen.</p> <p>Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom pharmazeutischen Unternehmer als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten zur Lebensqualität kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Vismodegib ist wirksam bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom. Die Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund der geringen Patientenzahl, der Heterogenität des Krankheitsbildes und des Fehlens randomisierter Studien schwierig.</p> <p>Wir schlagen ein Vorgehen analog von Medikamenten mit Orphan Drug Status vor. Der Zusatznutzen von Vismodegib ist nicht zuverlässig quantifizier-</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung, unter Abwägung der Nebenwirkungen, insgesamt als gering ein.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m.</p>

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bar.	<p>§ 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität", komplette Remission) erzielt wird, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstehen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib sind nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet, da die Studien zu Vismodegib nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Eine separate Betrachtung der Zielpopulation mit Symptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt, so dass ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht abgeleitet werden kann.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: 8. Ausgabe 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 135:1177-1183, 1999. PMID: 10522664
3. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 366:2171-2179, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
4. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD et al.: Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*, published online November 1, 2013. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.012
5. Tang JY, Mackay-Wiggan MJ, Aszterbaum M et al.: Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 366:2180-2188, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113538
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal cell and squamous cell skin cancers. Version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
7. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

5.8 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	06.12.2013
Stellungnahme zu	Vismodegib/ Erivedge
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 15. November 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vismodegib (Erivedge®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Vismodegib wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zu (i) Strahlentherapie bei smBCC-Patienten, für die eine Operation nicht geeignet ist; (ii) Operation bei smBCC-Patienten, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist; (iii) Best Supportive Care bei smBCC-Patienten, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist; (iv) Best Supportive Care bei laBCC-Patienten, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist.</p> <p>Zur Nutzenbewertung wurden vom Hersteller die pivotale einarmige Studie (SHH4476g) mit zwei untersuchten Kohorten (laBCC- bzw. smBCC-Patienten) sowie drei weitere Studien (STEVIE, US-EAP und Phase I) zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse vorgelegt. Laut IQWiG lagen jedoch insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Für Patienten mit smBCC, bemängelt das Institut die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichs-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie (Best Supportive Care allein anstatt Aufteilung auf Operation, Strahlentherapie und Best Supportive Care). Zusätzlich bemängelt das Institut, dass die smBCC-Patienten nicht hinreichend von Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung abgegrenzt werden könnten. Generell können zudem laut IQWiG aus einem einarmigen Studiendesign Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte abgeleitet werden. Hierzu wären aber hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig, um eine Abschätzung der Effektgröße vorzunehmen, da die Wirkung von BSC-Maßnahmen unbekannt sei. Das IQWiG kommt abschließend in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass keine verwertbaren Daten vorlägen und daher der Zusatznutzen in allen Subpopulationen nicht belegt sei.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Prof. Dr. Michael Weichenthal, Universität Kiel) eingebunden. Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfah-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in Kombination mit Abschnitt 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Als problematisch ist nach Auffassung des vfa die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in drei folgenden Unterkategorien einzustufen:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation nicht geeignet ist, ist die Strahlentherapie.• Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist die Operation.• Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist "Best Supportive Care".“	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom stehen ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie zur Verfügung.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weder aus den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Vorgang: 2013-08-15-D-069 Vismodegib; Stand: Mai 2012) noch aus den Ausführungen des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung ist eine überzeugende und nachvollziehbare Rationale für diese Auswahl erkennbar. Aus der Recherche des G-BA lässt sich keine Quelle erkennen, die einen Einsatz der Strahlentherapie oder einer Operation für symptomatische metastasierte Basalzellkarzinome empfiehlt, mit evidenzbasierten Daten untermauert und damit gemäß dem § 6 Abs. 2 AM-NutzenV nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet erkenntlich macht. Letztlich sind die genannten Interventionen ein Teil der im Rahmen von BSC unternommenen Eingriffe und sollten nicht gesondert und isoliert als eigenständige, den Therapiestandard entsprechende oder gar wiedergebende Interventionen betrachtet werden. Ebenso handelt es sich hierbei nicht um Optionen, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich als eigenständige, in sich geschlossene Therapiekonzepte – und nicht als ein Element von Best Supportive Care z.B. zur Beschwerdelinderung – in der praktischen Anwendung im Rahmen der Behandlung metastasierter Basalzellkarzinome bewährt haben. Nach den Ausführungen des IQWiG finden sich in der Literatur „Fallbeschreibungen zu mBCC, in denen operative Verfahren selbst bei Fernmetastasen des Basalzellkarzinoms (BCC) zur Anwendung gekommen sind“, woraus Hinweise abgeleitet werden, „dass ein genereller Ausschluss solcher Verfahren nicht angebracht erscheint.“ Diese Argumentation ist verwunderlich, da der Hersteller</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist Best-Supportive-Care.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Der G-BA hat von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst. Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff Best-Supportive-Care subsummiert und aufgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ebendiese Optionen nicht ausschließt, sondern als Teil von Best Supportive Care (zur patienten-individuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität) betrachtet. Ebenso klingt die Berücksichtigung von Evidenz auf Ebene von Fallbeschreibungen zum Ableiten einer Anwendungsempfehlung seitens des IQWiG zumindest erstaunlich. Letztlich hinterlässt die Argumentation des IQWiG eher den Eindruck, dass eine in Einzelfällen existierende und nur durch vereinzelte Fallbeschreibungen untermauerte Behandlungsoption nicht der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV entspricht. Es erscheint auch als unwahrscheinlich, dass das IQWiG und der G-BA eine analoge Argumentation seitens Dritter als überzeugend für die Festlegung oder Akzeptanz der zweckmäßigen Vergleichstherapie interpretieren würden, da dies zumindest bis dato so nicht geschehen ist und Einzelfallbeschreibungen aufgrund ihres niedrigen Evidenzlevels wohl kaum als Quelle zur Definition eines spekulativen Therapiestandards herangezogen werden können</p> <p>Folglich wird eine bereits extrem seltene Subpopulation der smBCC-Patienten („extremely rare condition“ laut EMA) eher formalistisch und kaum zielführend in drei weitere Subgruppen aufgeteilt. Unabhängig von den zuvor diskutierten kritischen Punkten, stellt sich letztlich auch die Frage nach der grundsätzlichen wissenschaftlichen Rationale für die Aufteilung einer extrem seltenen Subpopulation (in der pivotalen Studie n=33) in drei weitere Subgruppen zur Beantwortung der Fragestellung. Insgesamt bleibt zu hinterfragen, inwiefern eine solche Aufteilung der Sub-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>population noch sinnvoll ist und nicht nur aus formalen bzw. ausschließlich im Rahmen nur theoretisch bestehender Möglichkeiten erfolgt.</p> <p>Wie dem Dossier des Herstellers (Modul 3) und darin enthaltenen Angaben zu der erstmalig festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entnehmen ist, wurde diese nach der Klarstellung des BfArM zur Interpretation des Anwendungsgebietes bereits in Teilen korrigiert. Nach Auffassung des vfa würde eine weitere Korrektur der aktuellen Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur konsequent und der untersuchten Fragestellung auch gerecht.</p> <p>Das vorliegende Verfahren zeigt zusätzlich, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz bieten, jedoch kaum das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinreichend erklären bzw. begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass in der Tabelle 2 im Abschnitt 2.1 als auch in der Tabelle 4 im Abschnitt 2.7.1. der Nutzenbewertung</p>	<p>Da das lokal fortgeschrittene und das symptomatisch metastasierte Ba-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des IQWiG die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit insgesamt vier Subpopulationen nicht übereinstimmend mit der eigenen Angabe des G-BA wiedergegeben wird. So wird die Empfehlung des G-BA (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/75/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie) zur BSC-Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ohne weitere Kommentierungen in zwei separate Subpopulationen (smBCC und laBCC) aufgeteilt. Zur Vermeidung von etwaigen Missinterpretationen wäre in diesem Zusammenhang nach Auffassung des vfa eine Angabe der originären Empfehlung des G-BA adäquat.</p>	<p>salzellkarzinom als möglicherweise unterschiedliche Krankheitsentitäten gesehen werden können und entsprechend der Fachinformation von Vismodegib eine Unterteilung des Anwendungsgebietes gegeben ist, war eine Aufteilung bereits in der auf der Website des G-BA wiedergegebenen Formulierung intendiert. Insofern liegt kein abweichendes, sondern einzig ein klarstellendes Vorgehen des IQWiG vor.</p>
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Im vorliegenden Beispiel wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom IQWiG ein Arzneimittel ohne Ophan-Drug-Status mit Evidenz aus einarmigen Studien bewertet. Anstatt jedoch die eingereichten Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe aus vorliegenden Zulassungsstudien zu bewerten, wurde diese Evidenz gänzlich aus der Bewertung ausgeschlossen und somit ignoriert. Nach Auffassung des vfa ist diese Vorgehensweise äußerst unverständlich, da der G-BA dem Grundprinzip der evidenzbasierten Medizin und den rechtlichen Vorgaben folgend, die Evi-</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib sind nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet, da die Studien zu Vismodegib nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Eine separate Betrachtung der Zielpopulation mit Symptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt, so dass ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht abgeleitet werden kann.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denz aus einarmigen Studien durchaus bereits bewertet, während das IQWiG in ähnlich gelagerten Fällen die für die Bewertung maßgebliche Evidenz der Zulassungsstudien systematisch ausschließt.</p> <p>In der Nutzenbewertung werden die Kriterien und Argumente, die von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens verwandt wurden, ausgeblendet. Die beobachteten Effekte wurden hierbei trotz des einarmigen Designs und unter Berücksichtigung der medizinischen-inhaltlichen Einschätzung zum natürlichen Krankheitsverlauf auf die Behandlung mit Vismodegib zurückzuführen („Despite the non-randomised design of the pivotal trial, the anti-tumor activity in terms of tumour shrinkage (ORR) observed in the pivotal trial can reasonably be attributed to vismodegib in view of the natural history of the disease, without the need for a parallel control.“).</p> <p>Die EMA stellt im Rahmen der eigenen Bewertung eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung fest: „The benefit/risk of vismodegib in the treatment of adult patients with symptomatic metastatic basal cell carcinoma, or locally advanced basal cell carcinoma inappropriate for surgery or radiotherapy is considered favourable.“ Ebenso stellt die EMA das Fehlen einer therapeutischen Alternative fest („Fulfilment of unmet medical need in the proposed indications: Currently there are no approved treatment options for the patients that fit the proposed indication.“). Wie auch vom Hersteller im Modul 3 des Dossiers festgehalten, erfüllt Vismodegib aufgrund des Fehlens von Therapiealternativen daher die Charakteristika eines Solisten. Laut dem §7 Abs. 2 AM-NutzenV darf je-</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine einarmige, offene, laufende Phase-II Studie zugrunde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, der unzureichenden Darlegung der Datenauswertung zu dem operationalisierten Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, insbesondere aufgrund der Intransparenz der Daten zu Größenordnung und Relevanz der Läsionen sowie bestehender Unsicherheiten in Bezug auf die Nachhaltigkeit des Ansprechens (siehe „Objektive Ansprechrate“), sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fehlenden Validität des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der ERIVANCE-Studie beobachteten Effekte, so dass maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet werden können.</p> <p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>doch die Bewertung „den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“ und somit ist auch der Bindungswirkung der Zulassung Folge zu leisten. Vor diesem Hintergrund vertritt der vfa die Auffassung, dass aus der Feststellung der EMA zum Nutzen eines Arzneimittels bei fehlenden Behandlungsalternativen folgerichtig ein gegebener Zusatznutzen abzuleiten ist, dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaßes in einer solcher Konstellation im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu bewerten sind.</p> <p>Unter Abschnitt 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool und auch an anderen Stellen führt das IQWiG aus, dass vielmehr sich ein Tumorrückgang in einer Veränderung der Lebensqualität und der mit dem Tumor verbundenen Symptomatik manifestieren sollte. Folglich wären laut IQWiG von Patienten berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Erhebung der Symptomlast über die Behandlungsdauer die eigentlich patientenrelevanten Endpunkte. Dazu merkt der vfa an, dass dies eher ein vorgeschobenes Argument ist, da im Rahmen einer einarmigen – und somit zwangsläufig aufgrund der verpflichtenden Patientenaufklärung hier nicht verblindbaren Studie – doch seitens des IQWiG das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial bei patientenberichteten Endpunkten wiederum geltend gemacht werden würde und die gesundheitsbezogene Lebensqualität eindeutig dieser Art von Endpunkten zuzuordnen ist. Mit anderen Worten befinden sich Hersteller vor allem in onkologischen Indikationen oftmals in einem eigenartigem Pseudodilemma: entweder sie</p>	<p>Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulcerationen eine Belastung für den betroffenen Patienten darstellen. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulcerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Die Lebensqualitätsdaten zeigen geringe Punktwertunterschiede. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom pharmazeutischen Unternehmer als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten zur Lebensqualität kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
können keine Lebensqualität berichten, weil dieser Endpunkt für die Zulassungsbehörden irrelevant erscheint und somit seine Erhebung nicht zielführend, oder sie bedienen diesen Endpunkt, aber dann wird ihnen von den entsprechenden Bewertungsinstitutionen nach SGB V seine Wertigkeit aufgrund des Studiendesigns oder auch anderer methodischen Hürden streitig gemacht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vismodegib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 13. Januar 2014
von 11.40 Uhr bis 13.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Herr Dr. Knoerzer
Herr Prof. Dr. Ruof
Frau Dr. Scherer
Frau Dr. Paetzold

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Hauschild
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Pistner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Ganz herzlich willkommen zur Anhörung Vismodegib, Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass Sie etwas länger warten mussten. Aber wir hatten zuvor noch eine Anhörung, die sich in Details sehr spannend dargestellt hat. Dann ist das zeitlich nie so genau kalkulierbar. Gegenstand des heutigen Anhörungstermins und des vorangegangenen Stellungnahmeverfahrens war eine Dossierbewertung des IQWiG, das der einen Gruppe keinen Zusatznutzen attestieren konnte, weil hier eben schlechte bzw. nicht verwertbare Daten vom IQWiG gesehen wurden, und das für die zweite Gruppe einen geringen oder nicht qualifizierbaren Zusatznutzen sieht. Der entscheidende Punkt, den wir heute sicherlich intensiv diskutieren müssen, ist die Frage der Patientenrelevanz der Effekte, die hier zutage getreten sind.

Wir haben als Stellungnehmer Roche Pharma, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, dann Novartis Pharma und medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate sowie den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Heute zur Anhörung gekommen sind Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Scherer und Frau Dr. Paetzold für Roche Pharma AG, Herr Professor Hauschild und Herr Prof. Schadendorf für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Herr Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – er war eben ja auch schon dabei –, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch für den vfa, die eben auch schon dabei waren, und Herr Professor Pistner für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Mein Vorschlag wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer zunächst kurz noch einmal darstellt, was aus seiner Sicht die wesentlichen Anmerkungen zur Dossierbewertung durch das IQWiG sind. Bitte lesen Sie nicht noch einmal alles vor. Das kennen wir ja schon; das ist allgemein bekannt.

Der guten Ordnung halber weise ich auch an dieser Stelle noch einmal darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb nennen Sie bitte immer Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, die oder das Sie vertreten.

Wir werden dann sehen, ob nach dem einleitenden Statement konkrete Fragestellungen aus dem Auditorium kommen. – Herr Professor Ruof, Sie fangen an, wenn ich das richtig sehe. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. – Verehrter Herr Hecken! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit haben, ein neues innovatives Produkt aus unserer Forschungspipeline im Bereich Onkologie vorzustellen. Es handelt sich um Vismodegib, mit Handelsnamen Erivedge[®], das für die Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms indiziert ist.

Ich darf kurz die Kollegen vorstellen: Mit mir zusammen hier ist Frau Dr. Paetzold, die als Dermato-Onkologin mit dem Krankheitsbild vertraut ist, bei uns im Hause die Medizin im Bereich Dermato-Onkologie vertritt und an der Uniklinik Frankfurt als Oberärztin auch direkte praktische Erfahrungen mit dem Produkt sammeln konnte. Daneben sitzt Frau Dr. Scherer, von Hause aus auch Ärztin, die für den Bereich Market Access im Bereich der Onkologie zuständig ist und damit das Dossier im Detail kennt. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer, der im Hause für die Statistik und Epidemiologie zuständig ist und entsprechend das Dossier und die Hintergründe kennt. Mein Name ist Ruof. Ich bin von Hause aus Arzt, habe mich an der Medizinischen Hochschule Hannover mit gesundheitsökonomischen Fragen befasst und leite jetzt bei Roche die Abteilung Market Access.

Bevor ich auf die Überlegungen zu Vismodegib im Kontext Zusatznutzen eingehe, würde ich Frau Dr. Paetzold bitten, kurz das Produkt und das Krankheitsgebiet darzustellen. Danach würde ich gern aus unserer Sicht unsere Einschätzung zum Zusatznutzen des Produktes darstellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne. Frau Paetzold, bitte.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Vielen Dank. – Einen guten Morgen bzw. guten Tag, Herr Hecken und lieber G-BA! Mit Vismodegib steht seit Sommer 2013 die erste Therapie für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Verfügung. Das fortgeschrittene Basalzellkarzinom stellt das extrem vorangeschrittene Stadium des Basalzellkarzinoms, des häufigsten Tumors des Menschen, dar. Es umfasst einerseits das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom und andererseits das metastasierte Basalzellkarzinom und ist aufgrund einiger Besonderheiten als eigene Krankheitsentität aufzufassen. Wir gehen bei diesem bösartigen Hauttumor von einer Häufigkeit von zwei auf 100.000 aus. Sprich: Es zeigt sich eine Häufigkeit von weit unter fünf zu 10.000, wobei die Evidenzgenerierung mit einigen Unsicherheiten behaftet ist.

Im Folgenden möchte ich Ihnen zunächst das Krankheitsbild skizzieren, um das es heute gehen wird. Ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ist ein Basalzellkarzinom, welches inoperabel ist. Das bedeutet, es besteht ein Zustand nach mehrfachen Rezidiven bzw. nach multiplen Voroperationen, eine Heilung ist durch Resektion unwahrscheinlich, eine Operation würde zu starker Deformierung oder zu einer ausgeprägten Morbidität führen, und es ist nicht bestrahlbar. Das heißt, dass die Radiatio nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet wäre. Es wächst infiltrierend in Unterhautfettgewebe, in das Bindegewebe, die Muskulatur, den Knorpel und den Knochen vor und kennt keine anatomischen Grenzen. Mit zunehmender Ausdehnung zerstört es zunehmend wichtige anatomische Strukturen und kann dadurch zu Behinderungen führen. So können etwa Nase, Ohr oder das Augenlicht durch den Tumor zerstört werden. Durch kontinuierliches Vorwachsen in tieferes Gewebe kann das lokale Tumorgeschehen zur lebensbedrohlichen Erkrankung werden. Meist zeigen lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome eine flächige Ulzeration. Diese chronischen Tumorwunden nässen und werden von Bakterien besiedelt, was zu einem unangenehmen Geruch des Tumors führt, andererseits jedoch auch die Gefahr einer systemischen Infektion birgt. Diese Tumoren sind bedingt durch die bevorzugte Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich sowohl visuell als auch olfaktorisch für den Patienten und seine Umwelt unmittelbar wahrnehmbar. Ein betroffener Patient ist maximal psychosozial belastet.

Das metastasierte Basalzellkarzinom ist eine extreme Rarität. Bis vor kurzem war die Lehrmeinung, dass ein Basalzellkarzinom generell nicht metastasiere. Dementsprechend rar ist die Datenlage in der Fachliteratur. Das metastasierte Basalzellkarzinom ist definiert als Basalzellkarzinom, welches sich zusätzlich zur Haut in andere Körperregionen, sprich Lymphknoten, Lunge, Knochen oder andere innere Organe, die Leber zum Beispiel, ausgebreitet hat, und die Metastasierung ist gesichert, wenn der histologische Nachweis von Basalzellkarzinomen in der Metastase gelingt.

Für die betroffenen Patienten gab es bislang keine zugelassene Therapie und keinen Therapiestandard. Die interdisziplinär getroffene Therapieentscheidung war immer eine individuelle, wohlwissend, dass keine Therapie zu einer längerfristigen Verkleinerung oder zum Verschwinden des Tumors hätte führen können. Bis zur ERIVANCE-Studie war keine einzige klinische Studie für dieses Erkrankungsbild durchgeführt worden. Eine desolante Situation. Für diese wenigen schwer betroffenen Patienten besteht ohne Frage ein großer therapeutischer Bedarf, ein großer Unmet Medical Need. Mit unserem Value-Dossier reichen wir zusätzlich zur ERIVANCE-Studie die Daten eines historischen Vergleiches ein. Mit dieser externen Kontrolle erhöht sich der Evidenzgrad, sodass wir die Nutzenkategorie „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ vorschlagen.

Vismodegib hat bereits in der Phase-I-Dosisfindungsstudie, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, mit einer Ansprechrate von 50 Prozent im metastasierten Basalzellkarzinom und 60 Prozent im lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eine überzeugende Wirkung gezeigt. Darauf basierend wurde für Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom die Phase-II-Studie ERIVANCE konzipiert. Die ERIVANCE-Studie ist eine einarmige Zweikohortenstudie, welche 71 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom eingeschlossen hat. Hier zeigen sich Ansprechraten von 30 Prozent bei metastasierten Patienten und 43 Prozent bei lokal fortgeschrittenen Patienten, beurteilt durch ein unabhängiges Board. Die ERIVANCE-Studie ist somit die erste Studie überhaupt in der Indikation fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und zeigt einen hochwirksamen Effekt auf die Erkrankung.

Auf Basis dieser Studiendaten erfolgte im Juli 2013 die Zulassung in Europa. Mit Vismodegib steht nun das erste zugelassene Medikament in der Therapie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zur Verfügung. Es blockiert den entscheidenden wachstumstreibenden Signalweg und führt damit zum Wachstumsstopp und nachfolgend zur Schrumpfung des Tumors. Zumeist ist bereits nach vier Wochen Therapie ein deutlicher Rückgang der Tumormasse zu verzeichnen. Der Patient kann das Tumoransprechen an der Haut direkt sehen und fühlen, und dies ist maßgeblich für den Patienten. Der Tumordurchmesser und die Ulzeration verkleinern sich. Die damit einhergehenden Symptome gehen zurück. In der ERIVANCE-Studie werden diese Parameter zusammen mit den RECIST-Kriterien zu einem Endpunkt, einem Composite Endpoint, zusammengeführt. Jedes einzelne Kriterium sowie deren Kombination sehen wir als patientenrelevant an. Die meisten Patienten entwickeln unter der Therapie ein substanzklassenspezifisches Nebenwirkungsspektrum. Die Nebenwirkungen sind mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung leicht diagnostizierbar, sie sind therapierbar und darüberhinaus reversibel. Das Gros der Nebenwirkungen ist vom Schweregrad 1 oder 2.

In der Summe steht mit Vismodegib somit eine hochwirksame Therapie mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Verfügung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Paetzold. – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich werde im Folgenden mit drei Aspekten versuchen, zu begründen, weshalb wir basierend auf einer intensiven auch internen Diskussion im Dossier zu der Einschätzung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für dieses Produkt gekommen sind.

Der erste Aspekt in diesem Kontext ist die Häufigkeit der Erkrankung. Bei dem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom handelt es sich um eine separate Krankheitsentität, die sehr selten auftritt. Die entsprechenden epidemiologischen Schätzungen in unserem Dossier wurden durch das IQWiG bestätigt. Es handelt sich um eine Häufigkeit von etwa 0,2 pro 10.000, das heißt, wir liegen deutlich unter dem Schätzwert für seltene Erkrankungen. Das ist der Grund, weshalb das Produkt in einzelnen Ländern wie Korea und Mexiko auch eine Zulassung im Bereich von Orphan Diseases hat. Wir schätzen, dass in Deutschland im Moment circa 100 Patienten mit dem Produkt behandelt werden. Wir liegen damit unterhalb der Untergrenze des Ranges, den wir im Dossier angegeben haben. Das einfach noch einmal zur plastischen Darstellung der Häufigkeit bzw. Seltenheit der Erkrankung.

In einer solchen Situation ist die Datenlage, die Evidenzlage zwangsläufig mit Unsicherheiten verbunden. Das IQWiG argumentiert in seiner Stellungnahme auf Seite 22 – ich zitiere –: „Die Ergebnissicherheit hängt allein von der zugrunde liegenden Evidenz ab, nicht jedoch von der Häufigkeit der Erkrankung.“ Diese Position zeigt aus unserer Sicht die Herausforderung bei dem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom sehr deutlich auf. Ein Krankheitsbild mit dieser Seltenheit kann hinsichtlich Evidenzgenerierung nicht zu derselben Ergebnissicherheit führen wie ein Krankheitsbild, das sehr viel häufiger ist. In diesem Kontext einer durch die Epidemiologie bedingten zwangsläufigen Unsicherheit bei der Ergebnissicherheit haben wir uns in unserem Dossier für die Kategorie „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ entschieden, weil sie diese Situation aus unserer Sicht korrekt abbildet.

Dabei ist uns wichtig, darauf hinzuweisen, wie Frau Dr. Paetzold bereits gesagt hat, dass es sich bei der ERIVANCE-Studie um die erste Studie überhaupt zu diesem Krankheitsbild handelt. Das sollte unseres Erachtens gewürdigt werden. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung stellt die einarmige ERIVANCE-Studie durchaus eine angemessene Evidenzbasis in diesem Kontext dar.

Die zweite Besonderheit bei der Nutzenbewertung, die uns veranlasst hat, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für uns in Anspruch zu nehmen, ist die Tatsache, dass es keine therapeutisch angemessene gleichwertige Alternative gibt. Frau Paetzold hat bereits dargestellt, dass es weder ein zugelassenes noch ein in den Leitlinien empfohlenes Verfahren für dieses Krankheitsbild gibt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA im Juli 2012 hat der G-BA Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Uns wurde damit klar, dass wir, um das Dossier vorbereiten zu können, eine Effektivitätsannahme für die zweckmäßige Vergleichstherapie suchen müssen. Das haben wir auch im Beratungsgespräch intensiv erfragt und in der Literaturrecherche des G-BA entsprechend durchgeschaut. Dabei haben wir keinerlei Anhaltspunkt für eine Effektivität, also für eine positive Wirksamkeit der Vergleichstherapie gefunden. Aus diesem Grund haben wir unserem Vergleich im Dossier die Annahme zugrunde gelegt, dass die Vergleichstherapie eine Wirksamkeit von Null hat – aus unserer Sicht sogar eine durchaus konservative Annahme, aber diese liegt zunächst dem Dossier zugrunde. Das IQWiG anerkennt zwar die fehlende Evidenzbasis der zweckmäßigen Vergleichstherapie, argumentiert aber – ich zitiere wieder Seite 20 –: „Das Fehlen

von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme“, nämlich dass unter BSC keine Verbesserungen auftreten.

Unseres Erachtens zeigt sich auch hieran die Erkenntnisunsicherheit, mit der wir bei einem solchen Erkrankungsbild zwangsläufig rechnen müssen. Die Tatsache, dass weder in der Literatur, zum Beispiel in der Literaturrecherche des G-BA, noch bei den konsultierten Experten irgendein Hinweis auf eine Effektivität der Vergleichstherapie zu finden war, ist aus unserer Sicht eine in diesem Fall angemessene Annäherung an die fehlende Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht entspricht damit der Therapieeffekt, den wir in der ERIVANCE-Studie gesehen haben, dem tatsächlichen Therapieeffekt des Produktes. In Anerkennung der methodischen Schwierigkeiten eines solchen historischen Vergleiches haben wir uns wiederum für diese Kategorie „nicht quantifizierbarer Nutzen“ entschieden.

Die dritte und letzte Überlegung, die uns bei dem Vorschlag zum Zusatznutzen beeinflusst hat, bezieht sich auf das Ausmaß bzw. den Effekt des Patientennutzens. Trotz Zurückhaltung bezüglich des Endpunktes der Ansprechrate, also ORR, Overall Response Rate, erkennt das IQWiG an – ich zitiere Seite 18 –, dass „der äußerlich sichtbare Tumor sowie eine Ulzeration des Tumors eine Belastung für die betroffenen Patienten darstellen.“ Davon ausgehend würden wir an dieser Stelle gerne folgendermaßen argumentieren: Im IQWiG-Methodenpapier 4.1 ist ein dramatischer Effekt definiert. Der dramatische Effekt definiert sich folgendermaßen – es gibt drei Kriterien –:

Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden.

Wesentliche Charakteristika der Nutzenbewertung von Vismodegib entsprechen aus unserer Sicht dieser Definition. So ist erstens nahezu sicher vorhersagbar, dass es bei diesem Krankheitsbild keinen spontanen Remissionen oder Verbesserungen gibt. Zweitens stehen keine alternativen gleichwertigen Behandlungsoptionen zur Verfügung, und drittens liegt mit der ERIVANCE-Studie eine gut dokumentierte Serie von Patientinnen und Patienten vor, die zu circa 20 Prozent ein komplettes Ansprechen und zu circa 40 Prozent ein teilweises Ansprechen zeigen. In diesem Sinne ist das Ansprechen aus unserer Sicht durchaus als Umkehr des Krankheitsverlaufes zu betrachten.

Die enorme Relevanz dieses Therapiefortschritts wurde auch im entsprechenden Editorial des *New England Journal of Medicine* anerkannt. Dort heißt es:

It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care – the greatest advance in therapy yet seen for this disease.

Angesichts dieser drei Aspekte, also der Seltenheit der Erkrankung und der zwangsläufig damit verbundenen Limitierung der Evidenzbasis, dem De-facto-Fehlen einer angemessenen Vergleichstherapie und dem enormen, aus unserer Sicht durchaus dramatischen Therapiefortschritt, der mit Vismodegib einhergeht, sind wir zur Einschätzung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens gekommen und sind gespannt auf die jetzt folgende Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. Ich frage jetzt mal in die Runde: Gibt es Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben gerade angedeutet, dass ein Basalzellkarzinom sehr häufig ist, allerdings das, an dem Sie jetzt hier arbeiten, extremst selten. Warum sind Sie nicht als Orphan Drug auf den Markt gegangen oder hier als angekommen? Oder ist zu überlegen, dass sich möglicherweise aus diesem zellulären Hedgehog-Signal-Fall noch andere Therapieoptionen ergeben, die dann weiter genutzt werden sollen?

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Um eine Anerkennung als Orphan Drug zu bekommen, um den Orphan-Drug-Status zu erhalten, müssen Sie zwei Bedingungen bei der EMA erfüllen. Die eine ist: Es darf keine therapeutische Alternative geben. – Das tut es. Die zweite ist: Es muss selten sein. Jetzt ist jede Entität für sich – das lokal fortgeschrittene und das metastasierte – selten oder super selten. Die Verwaltungsvorschrift bei der EMA sagt allerdings, dass sich die Seltenheit auf eine komplette Krankheitsentität bezieht, und da existiert eben nur das Basalzellkarzinom als Ganzes, in toto, und das ist eben nicht selten, sondern häufig. Deswegen haben wir keinen Orphan-Drug-Status beantragt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben den Status gar nicht beantragt? – Wir hatten uns gerade hier unterhalten, und ich habe gesagt: Wenn es wirklich um so kleine Subpopulationen geht, dann spricht ja einiges dafür. Aber da haben wir hier eben auch gesagt: ständige Praxis. Damit eben gerade diese willkürliche Auseinzelnung unterbleibt, bezogen auf einzelne Subgruppen, ist die EMA da relative restriktiv, also will eben die kompletten Krankheitsbilder haben. – Sie haben eine bedingte Zulassung?

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Okay. – Dann haben wir als nächstes Herrn Kaiser und dann hatte ich Herrn Ermisch vorgesehen. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst vielen Dank für die Ausführungen. Ich möchte zunächst auf zwei Punkte eingehen. Der erste Punkt betrifft Ihre allgemeinen Aussagen zur Ergebnissicherheit und zur hiesigen Fallgestaltung bei einer selteneren Erkrankung. Wie Sie richtig zitiert haben, haben wir angegeben, dass die Ergebnissicherheit eben nicht von der Häufigkeit der Erkrankung abhängt, sondern von den Daten. Das ist erst einmal grundsätzlich so. Was das dann für die konkrete Entscheidung bedeutet, ob man in bestimmten Situationen vonseiten des G-BA eine bestimmte Ergebnissicherheit akzeptiert, ist wieder eine andere Frage. Aber unsere Aufgabe ist es, die Ergebnissicherheit zu beschreiben. Und aus unserer Sicht ergibt sich aus den von Ihnen vorgelegten Daten kein Hinweis, kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Sie haben eben damit argumentiert, dass wir hier eine sehr seltene Erkrankung haben und dass man das auch berücksichtigen sollte. Wenn Sie eine Fallzahlplanung machen und Sie den von Ihnen postulierten Effekt zugrunde legen würden, sogar noch ein wenig geringer gerechnet und sogar noch ein bisschen größer in der Vergleichsgruppe – nehmen wir mal an, 40 Prozent vs. 10 Prozent; Sie haben also den Response von 40 Prozent unter Vismodegib und 10 Prozent unter der Vergleichstherapie –, dann brauchen Sie 24, zwei Mal zwölf, Patienten. Es besteht also überhaupt kein Grund, in dieser Situation bei dem von Ihnen postulierten Effekt keine randomisierte Studie durchzuführen. Sie haben in diese Studie knapp 150 Patienten eingeschlossen. Sie hätten hier viel kleinere Effekte beobachten können,

wenn es diesen Effekt tatsächlich gibt. Das heißt also, in der Konstellation hier gibt es überhaupt keinen Grund, zu sagen, man habe keine Studie durchführen können, die tatsächlich eine Ergebnissicherheit zeigen könne.

Zum Thema Spontanremission. Sie legen in Ihrem Dossier im Grunde genommen ja das Gegenteil dar. Sie identifizieren Publikationen, die Veränderungen, Remissionen, Regressionen beschreiben. An einer Stelle der von Ihnen zitierten Fallbeschreibungen wird gesagt: Bei kleinerem Basalzellkarzinom – klein bezieht sich hier auf unter 5 cm; bei Ihnen war der Einschluss ja ab 1 cm – sind Berichte von spontanen Regressionen üblich. Und es werden hier acht spontane Regressionen – – Ich sehe schon, dass sich da eine gewisse Unruhe zeigt. Aber Sie haben ja die Literatur vorgelegt. Wir reden von Evidenz. Da kann man sich ja die Zitate anschauen, die hier genannt wurden. In Ihren eigenen Unterlagen sind solche Regressionen beschrieben worden. Das heißt, es gibt ganz offensichtlich solche Fallbeschreibungen. Ihre Grundannahme von 0 Prozent mag sich auf eine Spontanremission nach Ihrer Definition beziehen, aber Sie müssen selbstverständlich natürlich die Grundannahme von 0 Prozent auf den Endpunkt beziehen, den Sie auch untersucht haben, also auf die objektive Response-Rate. Und diese objektive Response-Rate umfasst auch die Möglichkeit, keinerlei klinisches Ansprechen zu haben, aber ein Ansprechen nach RECIST-Kriterien. Das ist für Sie auch ein Ansprechen.

Das heißt also, Sie haben hier verschiedenste Konstellationen – das ist ja in Ihrer Tabelle auch im Dossier dargelegt – wo man auf der einen Seite sagen kann, Sie selber haben Spontanregressionen in Ihrem Dossier beschrieben, und zum anderen: Was Sie als Spontanremission bezeichnen, hat nichts damit zu tun, was Sie eigentlich in Ihrer Studie beobachteten. Sie müssen aber natürlich den Vergleich mit dem richtigen Endpunkt machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Das waren jetzt eine ganze Menge Punkte. Ich fange mit dem einfachsten an, mit der Ergebnissicherheit. Da sind wir sicher beieinander. Die Ergebnissicherheit ist, wie sie ist, und man wird sie halt in unterschiedlich großen Populationen unterschiedlich bewerten.

Was die Fallzahl angeht, möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns jetzt – Sie haben gesagt: 40 vs. 10 – nicht vergleichen gegen einen wahrscheinlichen Wert, sondern einen, den man im technischen Sprech als einen wahren Wert bezeichnen würde. Wir sagen, es gibt überhaupt keine Spontanremission. Ich komme gleich noch einmal auf den medizinischen Teil zurück. Insofern haben wir jetzt versucht zu sagen: Es gibt einen wahren Wert, das ist nämlich: keinerlei Spontanremissionen. Das ist State of the Art. Dann sind wir mittels eines historischen Vergleichs vorgegangen, indem wir gesagt haben: Lässt sich diese Hypothese irgendwie falsifizieren? – Aus unserer Sicht: Nein. Und dann geht es uns in erster Linie darum, dass wir den Effekt von Vismodegib möglichst gut schätzen. Dabei ist es natürlich – ich sage es jetzt einmal so – clever, wenn man möglichst viele Patienten unter Vismodegib hat, weil dann die Unsicherheit, die um den Vismodegib-Effekt existiert, geringer wird.

Zu den Spontanremissionen möchte ich gerne, weil es eben keine statistische Frage, sondern eine medizinische Frage ist, ob es sie gibt oder nicht, an Frau Paetzold übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Vielen Dank. – Herr Kaiser, die Situation ist: Natürlich gibt es in der Literatur Berichte über Spontanremissionen, das heißt also teilweises oder komplettes Verschwinden eines Tumors, einer Tumorerkrankung oder von Metastasen ohne ein Zutun bzw. ohne eine spezielle Therapie. Das gilt für vielleicht oberflächliche Basalzellkarzinome. Dies gilt nicht für die Gruppe, die wir hier betrachten. Wir betrachten ja heute, wie wir eben auch in dieser Studie definiert haben, die Gruppe der fortgeschrittenen Basalzellkarzinome. Wenn wir uns die Publikationen dazu ansehen, stellen wir fest: Es gibt keine Publikation, in der im Bereich fortgeschrittenes Basalzellkarzinom eine Spontanremission aufgewiesen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht darf ich dazu noch eine Nachfrage stellen. Die ADO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt – und sie hatten ja, glaube ich, auch eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben; ich zitiere jetzt wörtlich –:

Die Mitglieder des derzeitigen ADO-Vorstandes haben in ihrer durchschnittlich 20-jährigen dermatologischen Laufbahn niemals eine Spontanremission eines fortgeschrittenen BCC beobachten können. Für uns würde die Beobachtung einer Spontanremission ein derart mitteilungswürdiges Ereignis darstellen, dass ein positiver Publikation Bias zugunsten von Spontanremissionen zu erwarten wäre.

Meine Frage also: Wie bekommen wir die Dinge zusammen? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG): Ich bin der derzeitige Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Ich habe Herrn Professor Hauschild mitgebracht, den vorangegangenen Präsidenten unserer Arbeitsgemeinschaft, die Teil der Deutschen Krebsgesellschaft ist. Wir vertreten die mehr als 500 Mitglieder dieser Arbeitsgemeinschaft, beschäftigen uns mit Weiterbildungsfragen, Patienteninformationen, Leitlinien und auch Therapiestudien.

Man muss sagen, dass das Basalzellkarzinom – und das haben wir hier thematisiert – die häufigste onkologische Erkrankung im dermatologischen Bereich ist, aber die hier besprochene Indikation eine absolute Rarität ist. Das heißt: Nicht operable, nicht zur Bestrahlung geeignete Basalzellkarzinome sind so extrem selten, dass ich initial eine Studie für kaum durchführbar gehalten habe, selbst in der Form, wie sie vor fünf oder sechs Jahren begonnen wurde.

Für die entsprechenden Patienten besteht also aus der Erfahrung heraus ein erheblicher therapeutischer Notstand, und Orphan Disease ist sicherlich der Begriff, der in diesem Kontext zu benutzen ist. Das heißt, diese Fälle, mit denen wir uns beschäftigen, sind in der Regel immer Fälle, die interdisziplinär in entsprechenden Tumorboards zusammen mit den entsprechenden chirurgischen Disziplinen wie HNO, MKG und anderen Fachgesellschaften, auch den Strahlentherapeuten, zu besprechen sind, um für den Patienten die bestmögliche Therapieoption zu finden, was nicht immer leicht ist, weil oftmals die Therapieverläufe auch sehr langfristig sind und in einem Unterbereich Patienten mit einem genetischen Defekt, wie bei dem Gorlin-Goltz-Syndrom, sogar einen gewissen Eruptionsdruck haben, der aufgrund der genetischen Disposition nicht zu stoppen ist.

Das heißt, spontane Remission – das war auch eine Ihrer Bemerkungen eben, Herr Hecken – kommt in diesem Bereich nicht vor, sondern es ist eine chronisch progressiv verlaufende Erkrankung, die nicht dramatisch schnell, sondern über Jahre voranschreitet, aber zu Komplikationen führt, die eben mit der Lokalisation verbunden sind – überwiegend, wie gesagt,

im Kopf-Hals-Bereich –, die mit bakterieller Superinfektion bis hin zur Sepsis kompliziert sein können oder durch Einbruch in die entsprechenden Organstrukturen – Nase, Auge, Knochenstrukturen, aber auch Blutgefäße – zur Lebensbedrohung führen können. Das sind seltene Fälle, und jeder von uns hat, wie Sie das aus unserer Stellungnahme ersehen haben, bevor diese Medikamentenentwicklung stattgefunden hat, vielleicht nur sehr wenige Fälle tatsächlich gesehen. Aber man muss klar sagen: Solche Fälle existieren, und wir haben einen großen Notstand.

Eine weitere Frage, die in dem Verfahren von Ihnen initial in Ihrem Statement angesprochen wurde, aber bisher in der Diskussion noch nicht aufgetaucht ist, ist die Patientenrelevanz einer derartigen Substanz, mit der, wie ich denke, Herr Hausschild und ich wahrscheinlich als Einzige überhaupt Erfahrungen haben. Der Punkt ist: Wie relevant ist das tatsächlich für unsere Patienten in einer derart desperaten Situation? – Das ist in der Tat relativ schwer zu quantifizieren. Ich habe aus dem Grund, dass Dermatologie ja ein sehr offenes Fach ist, einzelne Bilder mitgebracht, die ich einfach mal hochhalten will, weil das relativ plakativ ist – wahrscheinlich selbst in der Gruppe.

(Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG) hält Schaubilder „Vor Therapiestart“ und „Nach 9 Monaten unter Therapie“ hoch)

Man sieht eine Läsion auf der Stirn, die quasi innerhalb von neun Monaten völlig vernarbt abgeheilt ist. Das kann ich gleich auch einmal herumreichen, wenn Sie es wünschen. – Okay, ich reiche es herum.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Ich darf ganz kurz etwas dazu sagen – Herr Schadendorf hatte mich ja freundlicherweise schon eingeführt –, denn das ist eine Patientin von mir. Wir haben in Kiel sechs Patienten in die Studie eingebracht. Das war weltweit das zweitbeste Zentrum der Rekrutierung nach Phoenix/Arizona. Es waren drei deutsche Zentren beteiligt; wir beide waren mit zwei der drei Zentren vertreten. Die Patientin auf dem Schaubild ist 62 Jahre alt. Sie hat das Basalzellkarzinom zehn Jahre zuvor schon bemerkt, hat aber in den zehn Jahren keinen Arzt konsultiert, jedoch ihren Friseur bewogen, die Haare so zu pflegen und wachsen zu lassen, dass der Tumor überdeckt werden konnte. Aber als es permanent und nicht nur intermittierend aus dieser Läsion heraus blutete, hat sie einen Arzt konsultiert, der sie bei uns in der Uniklinik in Kiel vorgestellt hat. Wir haben Röntgenaufnahmen angefertigt; in denen zeigte sich, dass der Tumor in die frontale Stirnhöhle eingedrungen, das heißt, den Knochen durchbrochen hat. Das war der Ausgangsbefund, und dann gab es den Befund Monate nach der Therapie. Und ich glaube, es ist wirklich eindrucksvoll, das einmal zu zeigen, weil das diese seltenen Patienten sind, um die es geht.

Sie hatte Muskelkrämpfe – wir werden vielleicht noch über Nebenwirkungen reden – an beiden Unterschenkeln, die sie aufgrund des guten Therapieerfolges sehr gut toleriert hat. Sie hatte nie eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung. Außerdem verspürte sie einen metallischen Geschmack bei manchem Essen. Ansonsten hat sie keine relevanten Nebenwirkungen gehabt.

Noch anzufügen ist hier, dass die Patienten einen extrem hohen Leidensdruck haben, aber aus welchen Gründen auch immer – vielleicht sind es auch psychologische Gründe – häufig spät den Arzt aufsuchen oder misstdiagnostiziert worden sind. Es geht also wirklich um ganz seltene Patienten; wir rekrutieren vielleicht sechs in einem Jahr. Ich habe in 25 Jahren nur einen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom gesehen – auch in dem Jahr, als die Studie stattgefunden hat –, der nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte, weil er die

Kriterien nicht erfüllt hat. Es geht also wirklich um Ausnahmefälle, die hier therapiert worden sind und bei all denen in einem Tumorboard interdisziplinär entschieden wurde, dass sie nicht operabel und nicht strahlentherapierbar sind. – Vielleicht das zur Erklärung.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG): Ich habe noch ein zweites Beispiel, das ich gerne herumgeben würde. Es geht um eine weitere Patientin. Ich habe nur den CT-Schnitt mitgebracht, weil ich Ihnen die klinischen Bilder nicht zeigen wollte. Es ist aber selbst für einen radiologischen Laien wie mich als Dermatologen offensichtlich, dass hier ein großer Tumor im Augenbereich entstanden ist, der innerhalb von acht Monaten praktisch verschwunden ist. Die Patientin konnte dann wieder hell und dunkel sehen. Auch das ist für mich ein eindeutiger Patientennutzen, der entstanden ist, zusammen mit der Reduktion von Sepsisgefahr, Geruchsbelästigung und anderen Dingen, die damit einhergehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich habe jetzt mehrere Personen auf der Wortmeldeliste: Herrn Ermisch, Frau Eckhardt, Frau Grell, Herrn Professor Pistner und Herrn Kaiser. – Bitte schön, Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Wir sind jetzt relativ weit vorangekommen. Ich möchte trotzdem noch einmal kurz zum Einstieg zurückgehen. Mir geht es um die Frage des Orphans. Sie hatten ja ausgeführt, Frau Paetzold, es handele sich um eine separate Krankheitsentität. Offensichtlich ist es nicht so separat, wie es für den Orphanstatus notwendig wäre, sondern nur im Sinne von weiter fortgeschritten, aber trotzdem noch ein BCC, wie ein BCC sich eben entwickeln kann.

Meine andere Frage bezieht sich auf die Stellungnahme der ADO, in der ausgeführt wird, dass in der Postmarketingphase inzwischen Erfahrungen bei 200 Patienten gesammelt worden seien. Das wiederum habe ich nicht so ganz verstehen können vor dem Hintergrund, dass die Erkrankung ja so selten ist. Wo kommen denn diese 200 Patienten her? Sind denn dann mehr behandelt worden, als die Zulassung eigentlich umfasste, auch Patienten, die noch operabel gewesen wären, oder sind die 200 Patienten global, also nicht nur Erfahrung der deutschen Stellungnehmer?

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Zu dem Punkt der separaten Erkrankung innerhalb des gesamten BCC-Bildes. Wir haben ja die Situation, dass das Basalzellkarzinom noch nicht einmal einen eigenen ICD-Code hat, sondern praktisch mit dem spinozellulären Karzinom der Haut gemeinsam codiert wird, was per se schon ungünstig ist. Dann ist es so, wie Frau Scherer vorhin schon ausgeführt hat, dass wir aufgrund der Gegebenheiten, wie Orphan klassifiziert wird und wie die EMA Orphan klassifiziert, hier eben nicht einfach diesen Orphan-Status claimen können. Ein großer Teil der Patienten mit einem Basalzellkarzinom hat ein kleines, sehr leicht zu therapierendes Basalzellkarzinom. Nur ein kleiner Teil davon ist eben fortgeschritten. Das lässt sich aber rein strukturell nicht voneinander trennen. Wir sehen es so – ja, das ist korrekt –, dass es per se eigentlich eine eigene Entität wäre. Es verhält sich anders, aber es ist einfach als Orphan nicht abbildbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Ermisch? – Herr Hauschild noch ergänzend dazu, bitte.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Weil ich direkt angesprochen war – ich habe ja federführend die Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie geschrieben –,

möchte ich noch etwas zu den 200 Patienten sagen. Das ist ja noch nicht beantwortet worden. Es handelt sich um eine Studie, die nach Zulassung in den USA aufgelegt worden ist, die europa- und weltweit durchgeführt wird in Ländern, in denen die Substanz noch nicht zugelassen war, und die in Deutschland eingestellt worden ist mit der Zulassung. Also, im Prinzip, wenn man so will, ein Early-Access-Programm, aber in diesem Sinne ist es eine wirkliche Studie. Sie heißt STEVIE und überprüft die Substanz hinsichtlich Sicherheit. Die Patientenauswertung anhand der erst 200 weltweit eingeschlossenen Patienten hat im Oktober auf dem Europäischen Onkologiekongress das letzte Update erfahren. Es ist gezeigt worden – und das ist wirklich interessant –, dass es nach der Phase-I-Studie, über die wir noch nicht gesprochen haben, mit 58 Prozent Remissionsrate und der ERIVANCE-Phase-II-Zulassungsstudie mit 58 Prozent Remission – im Independent Review aber herunterkorrigiert auf 40 Prozent – jetzt in dieser Studie bei dem gleichen Sicherheitsprofil wieder 58 Prozent Remission gibt. Also, sowohl Sicherheit als auch Effizienz der Substanz sind in allen drei Studien absolut identisch. Aber, wie gesagt, die Studie umfasst weltweit 200 Patienten, von denen keine 20 aus Deutschland stammten. Das relativiert wahrscheinlich wieder das Verhältnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage, Herr Ermisch? – Dann habe ich Frau Eckhardt, Frau Grell, Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller.

Frau Eckhardt: Können Sie mir genau erläutern, wie sich Complete Response zusammensetzen konnte? Mir war das jetzt aus dem Modul nicht so ganz klar: klinisches Ansprechen, ein Ansprechen und dann RECIST-Ansprechen, kein Progressive Disease. Konnte das auch zum Complete Response führen? Vielleicht könnten Sie das einfach noch einmal ganz klar erläutern. Was muss erfüllt sein, um klinische Response zu erreichen?

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Wir haben ja zwei Kohorten, einmal die lokal fortgeschrittenen und einmal die metastasierten Basalzellkarzinome. Bei den metastasierten Basalzellkarzinomen ist RECIST angewendet worden, die ganz „normalen“ RECIST-Kriterien. Beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom ist es anders. Da wurde ein sogenannter zusammengesetzter Endpunkt benutzt. In diesem zusammengesetzten Endpunkt hat man einmal RECIST einfließen lassen und zum anderen die klinische Response. Die klinische Response, also die klinische Antwort, wiederum setzt sich zusammen aus erstens dem maximalen Tumordurchmesser, der anhand von standardisierten Fotografien auch vom unabhängigen Review Board beurteilt werden kann, zweitens aus der Ulzeration, das heißt der Tumorstunde, die beurteilt wird, und drittens aus der Darstellung von neuen Tumoreläsionen; denn das Basalzellkarzinom ist ein Tumor. Es gibt nur selten zwei unabhängig voneinander bestehende Magenkarzinome oder Lungentumore, aber beim Basalzellkarzinom ist es so, dass Sie zur gleichen Zeit oder im Verlaufe mitunter mehrere Tumoren bei Patienten beobachten können. Also: die offensichtliche Ausdehnung des Tumors gemessen in Zentimetern mittels standardisierter Fotografien, zweitens die Ulzeration, drittens Auftreten neuer Tumore. Das wird jeweils bewertet: beim Durchmesser komplettes oder partielles Ansprechen, ob der Tumor stabil oder progressiv ist, ob Ulzeration komplett weg, stabil oder progressiv und neue Tumoreläsion – ja oder nein. Diese drei Teile zusammen ergeben diesen klinischen Endpunkt, und dieser wiederum kombiniert mit RECIST führt dann zum Gesamtteil des Composite Endpoint und beschreibt das Ansprechen.

Zwischen kompletter Remission und partieller Remission wiederum wurde mittels Histologie unterschieden. Denn Sie haben sehen können, dass die Ulzeration zum Beispiel komplett zurückgegangen ist, komplette Reepithelisierung, „nur“ noch Narbengewebe sichtbar. Hier war bei Absenz von neuen Läsionen ein Ansprechen gegeben. Ob es jetzt ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen war, das kam dann anhand der histologischen Beurteilung heraus. Vom Studienarzt wurden also mehrere Proben entnommen aus Arealen, die noch suspekt erschienen oder Narbengewebe waren, und diese Histologien wurden dann auch von einem unabhängigen Board untersucht. Dieses sagte dann, ob wir es mit einer histologisch kompletten Remission zu tun haben oder mit einer partiellen Remission, also mit dem Fall, dass noch Basalzellkarzinomgewebe residual vorhanden war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Eckhardt, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Eckhardt: Erst einmal schon.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer ergänzend dazu, und dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Noch einen ergänzenden Satz. In Übereinstimmung mit den Forderungen der FDA sind nur Patienten, die entweder komplette oder partielle Remission hatten, als Responder gewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

(Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Entschuldigung, darf ich noch ein Wort dazu sagen?)

– Herr Hauschild, ausnahmsweise.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Vielen Dank. – Ich war an der Entwicklung dieses Endpunktes unmittelbar beteiligt. Ich war europäischer Studienleiter. Wir haben damals überlegt, wie wir das quantifizieren können, weil das Basalzellkarzinom nicht zwangsläufig ein dreidimensionales Tumorgebilde ist und RECIST ja erst Läsionen ab 1 cm in die Tiefe abbildet. Das heißt, wenn Sie zum Beispiel einen Tumor haben, wie die erste Patientin, die Sie jetzt von mir gesehen haben, der 20, 30 cm im Durchmesser und flach ulzerierend ist, dann können Sie keine Response-Beurteilung mittels radiologischer Bildgebung machen. Das heißt, das CT/MRT ist bei flachen ulzerierenden Tumoren nicht verwertbar, weil es nicht den Therapieerfolg abbilden kann. Das ist der Hintergrund gewesen, warum hier ein separater Endpunkt gewählt wurde. Man muss das einfach noch einmal verdeutlichen. RECIST ist für alle dreidimensionalen Läsionen verwertbar, wenn sie 1 cm überschreiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller und Herr Ermisch, bitte.

Frau Dr. Grell: In Ihrem Protokoll definieren Sie ja zwei Auswertungen, einmal der Target-Läsionen und dann der Nicht-Target-Läsionen. Sie haben das im Extraktionsbogen aber nicht so extrahiert, und es ist völlig unklar, welche Ergebnisse Sie eigentlich darstellen, ob Target oder Nicht-Target. Hier fehlt in Ihrem Modul die differenzierte Auswertung. Man muss ja auch klar sagen: Wenn ich nur das eine oder das andere nehme – und die sind ja klar de-

finiert –, dann ist es ja nicht so, dass Complete Response heißt, dass man tumorfrei ist, sondern es heißt nur, dass ich auf der Target-Läsion tumorfrei bin oder auf der Nicht-Target-Läsion, oder aber, Sie haben eine Auswertung gemacht, wie Sie nicht Ihrem Protokoll entspricht.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Man muss dazu sagen, wenn wir uns jetzt noch einmal auf das Krankheitsbild des lokal fortgeschrittenen oder eben auch des metastasierten Basalzellkarzinoms beschränken: Hier gelten die Regeln von RECIST. Das heißt, wir haben innerhalb der RECIST-Bewertung Target-Lesions und Non-Target-Lesions. Und diese Non-Target-Lesions fließen auch in die RECIST-Bewertung ein, ob ich als Arzt da eine komplette Remission sehe oder eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung. Das heißt, innerhalb RECIST ist ja ganz klar definiert, wie die Non-Target-Lesions einfließen. Die Non-Target-Lesions, um das noch einmal darzustellen – beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom gab es ja durchaus auch Non-Target-Lesions –, sind in diese RECIST-Bewertung mit eingeflossen.

Frau Dr. Grell: Wenn ich da noch einmal nachfragen darf? In Ihrem Protokoll in Appendix B haben Sie das aber anders dargestellt, als Sie ausgewertet haben, und auch anders, als Sie in Modul 4 extrahiert haben.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ich möchte jetzt gerne kurz wissen, Frau Grell, worauf genau Sie sich beziehen. Ich verstehe im Moment den Diskussionspunkt nicht ganz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, können Sie es präzisieren?

Frau Dr. Grell: In dem im *New England Journal* publizierten Protokoll in Appendix B sind die Response-Kriterien jeweils differenziert nach Target- und Non-Target-Läsionen aufgeführt, aber eine entsprechende Auswertung findet sich nicht. Es ist für mich hinreichend unklar, was Sie eigentlich ausgewertet haben. Haben Sie die Target-Läsionen ausgewertet, die ja auch nur ein Teil sind, oder haben Sie die Non-Target-Läsionen ausgewertet, und wie verhält es sich zu Target- und Non-Target-Läsionen? Und was ist, wenn eine neu aufgetretene Läsion dazugekommen ist? Das ist überhaupt nicht definiert, weder im Protokoll noch in Modul 4.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ich möchte dazu gerne auch noch einmal Stellung nehmen. Im CSR und eben auch im Anhang des Protokolls, denke ich, findet sich sehr wohl, wie wir hier mit Non-Target-Lesions umgegangen sind. Das findet sich im Rahmen der Bewertung von RECIST. In RECIST gehen auch Veränderungen ein, die Non-Target-Lesions sind und die sich unter Umständen eben auch an der Haut befinden. Die gehen in RECIST ein. Wenn ich den kombinierten Endpunkt berechne, dann gehen zum einen die lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinome, die ich als Target-Läsionen definiert habe – das sind die, die ich mittels des klinischen Ansprechens bewerte –, in den Composite Endpoint ein und zum anderen diejenigen, die sich nicht als Target-Lesions an der Haut finden, die ich dann aber praktisch in den RECIST-Topf nehme. Alles zusammen ergibt dann letztlich die Response. Wenn es neue Non-Target-Lesions gibt – und es gibt neue Non-Target-Lesions –, dann haben wir es bei RECIST mit einem Progress der Erkrankung zu tun. So ist es gewertet worden. Dieser Punkt progressive Erkrankung in RECIST geht dann wiederum ein in den kom-

binieren Endpunkt und sagt dann auch, dass wir es hier keineswegs mit einem Ansprechen zu tun haben, sondern dass es ein Progress der Erkrankung ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell: Da müssen Sie mir noch einmal helfen. Jetzt führen Sie ja hier aus, dass nur Hautläsionen Non-Target sind, aber die Definition von Target schließt ja auch Hautläsionen ein.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Nein. In die Non-Target-Lesions fließen alle Non-Target-Lesions ein. Das kann zum Beispiel eine Knochenmetastase sein, die Non-Target ist. Es kann sein, dass das eine Hautläsion ist, es kann sein, dass es ein Pleuraerguss ist, den ich einfach nicht als Target-Läsion messen kann. Wenn der behandelnde Studienarzt oder das unabhängige Review Board sieht, dass es hier zu einem Voranschreiten der Erkrankung gekommen ist, sei es, dass die Knochenmetastase größer geworden ist, neue Knochenmetastasen oder eben auch neue Hautläsionen entstanden sind, dann fließt das hier mit ein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich muss leider immer noch nachfragen. Es ist ja nicht so, dass eine Target-Läsion nicht nur nicht messbar war, sondern Sie haben es ja auf fünf Läsionen pro Organ beschränkt und auf maximal zehn. Insofern kann man ja auch messbare Target-Läsionen haben, wenn man sehr viele hat, die dann aber nicht als Target definiert worden sind.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ich würde hier gerne anmerken, dass es bei den RECIST-Kriterien generell so ist. Das sind die RECIST-Kriterien, die wir hier angewendet haben. Die RECIST-Kriterien besagen, dass maximal fünf Target-Läsionen pro Organ und maximal zehn Target-Läsionen insgesamt bei einem Patienten, der von der Erkrankung betroffen ist, definiert werden. Wenn ein Patient zum Beispiel zehn Lungenmetastasen hat, dann nehme ich als Bewerter die fünf, die am besten bewertbar erscheinen, und der Rest geht dann als Non-Target-Läsion ein. Das sind meiner Erkenntnis nach die RECIST-Kriterien, wie sie bei jedem anderen Tumor auch angewendet werden.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG): Um die Diskussion vielleicht abzukürzen: Das ist die Definition von RECIST, über die wir jetzt fünf Minuten reden. Die Kriterien sind klar definiert und auch im Rahmen dieser Studie so angewendet worden, inklusive, dass man nicht 100 Metastasen an einem Organ nimmt, sondern es begrenzt, so wie wir das eben diskutiert und ausgeführt haben. Das ist die ganz klare Definition. So ist es auch in der Studie durchgeführt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann gehen wir weiter: Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller, Herr Ermisch und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Dr. Pistner (DGMKG): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung. Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg ist in Klinik und Praxis häufig mit Basalzellkarzinomen befasst, da ja 80 Prozent an Kopf und Hals, vorwiegend in der besonnenen Haut, erscheinen. Die Patienten kommen entweder direkt oder werden von verschiedenen Fächern zu uns überwiesen. Operabilität beim Basalzellkarzinom ist fast immer ge-

ben, auch mit mikrochirurgischem Lappentransfer. Wenn das Basalzellkarzinom in sano operiert wird mit histografischer Chirurgie, wie das im Jargon heißt, dann ist in der Regel eine Heilung zu erzielen. Dieses Basalzellkarzinom hier auf der Stirn ist für eine engagierte MKG-chirurgische Klinik zunächst einmal ohne weiteres operierbar, natürlich unter Mitnahme der Knochenanteile und gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Neurochirurgen. Für eine solche Therapie muss natürlich zusammen mit dem Patienten die Entscheidung getroffen werden. Nur sehr, sehr selten gibt es metastasierte Basalzellkarzinome. Ich habe selber noch keines gesehen. Es gibt aber Patienten, die wegen eines Basalzellkarzinoms multipel voroperiert und auch vorbestrahlt sind. Sie werden leider manchmal vom Pathologen gar nicht mehr als Basalzellkarzinom angesprochen; das muss man auch feststellen. Und es gibt, das ist heute noch nicht zur Sprache gekommen, das Gorlin-Goltz-Syndrom mit synchron und metachron auftretenden multiplen Basalzellkarzinomen. Für diese Patienten sehen auch wir die Indikation, und dann, denken wir, ist das Vismodegib auch ein sehr wertvolles Instrument.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch einmal auf zwei Punkte zu den Themen Spontanremission und Definition des Endpunktes eingehen, weil das, wie ich denke, ein ganz wesentlicher Punkt für die Bewertung hier ist.

Frau Paetzold, Sie haben eben gesagt: „Das sind ja Läsionen, die uns nicht interessieren“, als ich gesagt habe: „Aber es gibt doch solche Beschreibungen.“ Ich habe die Fallbeschreibungen zitiert, die Sie in Ihrem Dossier als relevant angegeben haben. Diese sind sehr wohl relevant. Es handelt sich hier um eine Tumorfiltration. Natürlich sind das immer eindrucksvolle Bilder, die da gezeigt werden. Sie können sich aber auch die Publikation zur spontanen Regression anschauen. Diese Bilder, und zwar ohne eine Vismodegib-Behandlung, sind genauso eindrucksvoll wie die, die Sie gerade weitergegeben haben. Die Frage ist also: Gibt es einen Beweis, dass so etwas nur unter Vismodegib entstehen kann, oder gibt es nicht auch eine andere Situation? Das von dem Hersteller selber vorgelegte Material zeigt, wie gesagt, dass es so etwas auch in anderen Situationen geben kann.

Zur Zusammenstellung des Endpunktes und den RECIST-Kriterien: Das Problem ist, dass es hier sowohl für uns, aber, wie ich denke, auch für den G-BA wichtig ist, die Relevanz der einzelnen Ereignisse zu beurteilen. Sie haben ja ein Sammelsurium von Kriterien. Das mag erst mal zur Interpretation des Ergebnisses sinnvoll sein; es ist aber nicht sinnvoll, die Einzelkomponenten nicht zu kennen.

Sie haben, um auf das einzugehen, was Frau Eckhardt eben nachgefragt hat, folgende Spannweite in Ihrem Overall Response: Sie können ein Gesamtansprechen bei Patienten haben; diese haben tatsächlich ein komplettes Abheilen des Tumors, keine Ulzeration mehr, alles epithelialisiert. Genauso können Sie einen Overall Response aber auch dann haben, wenn die Tumorfäzierung selbst 30 Prozent kleiner geworden ist, gar keine Ulzeration vorhanden war, also von 1,1 cm auf 0,7 cm gegangen ist. Dann haben Sie ein Ansprechen bezüglich der Ausdehnung. Und Sie haben sogar ein komplettes Ansprechen, wenn die Patienten eine neue Läsion bekommen haben, aber diese neue Läsion chirurgisch entfernt werden konnte. Das ist nämlich Gegenstand der Definition. Eine neue Läsion war nur dann ein Problem, wenn sie nicht chirurgisch entfernt werden konnte. Auch das ist ein Ansprechen im Sinne der Studie. Genauso ist es auch ein Ansprechen im Sinne der Studie, wenn Sie über-

haupt keine äußerlich sichtbaren Veränderungen haben und alleine mit der Schnittbildgebung – mit RECIST-Kriterien – ein Ansprechen um mindestens 30 Prozent sehen. Das zeigt die Spannweite dieses Endpunktes, und das Problem ist, dass Sie weder im Dossier noch jetzt in den Stellungnahmen, obwohl wir sehr deutlich gemacht haben, dass man es eigentlich nicht interpretieren kann, nicht die Informationen gegeben haben, was eigentlich hinter diesen 30 Patienten steckt, wo eine Response passiert ist, was genau da passiert ist. Sind das 20 Patienten gewesen, wo der Tumor praktisch abgeheilt ist? Sind das 20 Patienten gewesen, wo man äußerlich fast nichts gesehen hat, und vielleicht nur zwei Patienten, wo man äußerlich etwas gesehen hat? Das alles ist unklar.

Zum Thema der Target- und Non-Target-Lesions: Sie haben recht, das ist Gegenstand der RECIST-Kriterien. Nur Gegenstand der Studie ist auch, dass die RECIST-Kriterien gar nicht bei allen Patienten angewandt werden. Sie haben ja da eine Abhängigkeit. Sie haben gesagt, nur bei denjenigen Patienten, die für eine RECIST-Darstellung geeignet sind, wird auch ein solches Schnittbildverfahren beim lokal fortgeschrittenen BCC durchgeführt. Wie viele sind das denn? Das geht weder aus Ihrem Dossier noch aus dem Studienbericht noch aus den Stellungnahmen hervor.

Das heißt, es ist hier neben der Problematik, dass in der Literatur solche Verläufe beschrieben sind, völlig intransparent, was tatsächlich mit den einzelnen Patienten, die Sie als „ORR erreicht“ beschrieben haben, konkret passiert ist. Das haben Sie sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme versäumt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Herr Kaiser, erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. – Die Frage ist die Evidenz für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dazu haben wir uns zunächst einmal die Literaturrecherche des G-BA detailliert angeschaut und haben eine eigene Literaturrecherche gemacht. Wir haben einzelne Fälle in einer Publikation, wo diese zwei Fälle beschrieben sind; aber die sind infolge eines chirurgischen Eingriffs erfolgt, das heißt, unserer Definition nach, so wie wir das gelesen haben, war der Effekt auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen, und es war nicht von einer Spontanremission auszugehen. Wir haben das ja auch im Beratungsgespräch gefragt und den G-BA gebeten, hier Position zu beziehen – wir wissen, dass Sie ja selbst diese Unsicherheit haben – und uns bei der Festlegung zu helfen, auf welcher Basis wir die Effektivität der Vergleichstherapie annehmen sollen. Wir haben die Experten der ADO gefragt: Habt ihr Fälle gesehen? Könnt ihr davon ausgehen?

Nochmals: Wir beanspruchen ja für dieses Produkt nicht einen quantifizierbaren Zusatznutzen. Aber angesichts der Tatsache, dass nach Evidenzlage, nach Sichtung der Literatur, nach Konsultation mit den Experten kein Hinweis für eine Effektivität der Vergleichstherapie gefunden wurde, und angesichts unserer Daten, zum Beispiel die 20 Prozent komplette Remission – wir haben natürlich eine Remission in den Zielläsionen und in den Nicht-Zielläsionen; die haben eine komplette Remission –, davon auszugehen – das ist ja das Ergebnis Ihrer Untersuchung –, dass kein Zusatznutzen vorliegt, wird aus unserer Sicht dem Wert des Produktes nicht gerecht.

Wir erkennen die Limitierung der Datenlage an, sagen aber aus diesem Grund: Es ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser?

Herr Kaiser: Ich habe folgende Nachfrage dazu: Die Situation, dass es vorher eine Operation gegeben hat, gibt es doch in der Studie auch in dem Vismodegib-Arm. Wie lange liegt denn die Operation vor dem Studieneinschluss zurück? Das kann doch genauso gut das Ergebnis der Operation gewesen sein und nicht das Ergebnis von Vismodegib, wenn Sie sagen, das kann aus einer Operation entstehen.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG): Vielleicht kann ich noch einmal aus dem praktischen Alltag berichten: Es ist so, dass bei Patienten, wenn tatsächlich eine Operabilität vorhanden ist oder vorangegangene Operationen stattgefunden haben, immer zu prüfen ist – auch im Sinne des Patienten natürlich –: Ist diese chirurgische Therapie ausreichend, oder erreiche ich mit einer erneuten chirurgischen Therapie tatsächlich mein Ziel? Manche dieser Patienten, zum Beispiel mit Gorlin Goltz, sind mehrere hundert Mal operiert worden, sodass in einem interdisziplinären Tumorboard unter Einbeziehung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, MKG, Radiologen und Strahlentherapeuten immer abzuklären ist: Ist der Patient operabel, hat er sich von den Therapiefolgen, die er möglicherweise vorher gehabt hat, tatsächlich erholt? Und erst wenn die Entscheidung gewesen ist: „nicht operabel und nicht mehr bestrahlungsfähig“, ist eine Therapie mit diesem neuen Medikament überhaupt möglich gewesen.

Das ist im Übrigen auch als Einschlusskriterium für diese Studie so angewandt worden. Um Patienten einzuschließen, ist es, wie bei allen klinischen Studien, zum Beispiel notwendig gewesen, einen Kriterienkatalog an Ein- und Ausschlusskriterien abzuarbeiten. Darüber hinaus sind diese Patienten im Zweifelsfalle zentral von der Studienleitung von Genentech praktisch angefordert, evaluiert worden, und erst dann ist überhaupt der Einschluss in diese Studie möglich gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ruof noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich möchte gerne noch einen kurzen Kommentar machen, Herr Kaiser. Die Entscheidung über den Einsatz dieses Produktes muss in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Das ist kein Produkt, wo irgendein Einzelner entscheiden sollte: „Hier setzen wir das ein“, oder wie auch immer, sondern das ist eine interdisziplinäre Entscheidung, die selbstverständlich alle therapeutischen Optionen berücksichtigen muss. Punkt eins.

Punkt zwei im konkreten Fall: In der Studie sind über 90 Prozent der Patienten in den verschiedenen Armen chirurgisch vorbehandelt gewesen. Und das entsprechende Board innerhalb der Studie ist trotzdem zu der Entscheidung gekommen, hier Vismodegib einzusetzen. Es obliegt natürlich dem Tumorboard, über den Einsatz des Produktes beim Patienten in diesem Kontext zu befinden.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ich möchte noch hinzufügen: Bei diesen beiden Geschichten, das heißt bei diesem Case Report mit dem Patienten mit diesen zwei großen fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, die R2-, teilweise R1-reseziert worden sind, steht zwar über dem Fall, dass es sich um eine Spontanremission handelt – so sind wir überhaupt auf diesen Fall gekommen; wenn man Literatursuche betreibt, dann kommt man dorthin –; es handelt sich jedoch nach der langläufigen Definition einer Spontanremission hier erstens nicht um eine Spontanremission, da Sie den Großteil des Tumors entfernen. Zweitens ist

dieser Patient per sekundärer Wundheilung dann wieder versorgt worden. Drittens haben Sie keine histologische Verlaufsuntersuchung, ob es sich hierbei tatsächlich um eine Spontanremission handelt oder nicht. Und viertens ist es eben auch so, dass hier keine weiteren bildgebenden Verfahren angewendet worden sind. Dann ist auch noch zusätzlich der weitere Verlauf dieses Patienten unklar. Hier sind zwar verschiedene Kriterien erfüllt, warum in diesem Case Report einfach von einer Spontanremission gesprochen wird, aber es ist keine. Das möchte ich noch einmal klar darstellen und hier noch einmal klar definieren.

Des Weiteren ist es so, dass die Patienten, die in die ERIVANCE-Studie eingeschlossen worden sind, multipel vorbehandelt worden sind. Es wurde gerade schon dargestellt, dass das Tumore sind, die über Jahre wachsen. Es ist leider auch ein Fakt, dass Patienten teilweise nicht komplett reseziert worden sind oder sich auch in der schnittrandkontrollierten Situation am gleichen Ort wieder ein Rezidiv bildet. Und das sind diese Patienten. Stellen Sie sich einen Patienten vor, der ein Basalzellkarzinom am Auginnenwinkel hat. Das wird knapp reseziert, weil Sie das Auge erhalten wollen. Dann kommt nach zwei Jahren ein weiteres Rezidiv. Es wird wieder operiert. Und dann entsteht hier nochmal und nochmal die Situation, dass wieder ein Basalzellkarzinom auftritt. Das ist die Situation, das sind diese Patienten. Das sind Zeitspannen von zehn Jahren, die zwischen dem Ersttumor und der Entscheidung im Tumorboard – Erivedge® ja oder nein – liegen. Das sind die Patienten, die hier reingehen. Der Startpunkt für die Patienten innerhalb der Studie ist diese Austherapiertheit. Da ist der Startpunkt, wo die Patienten reinkommen. Bei einem Patienten, der erst vor drei Wochen operiert worden ist, der R2-reseziert worden ist, gab es keine Entscheidung, ihm Vismodegib zu geben. Solche Patienten sind nicht in diese Studie reingekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Herr Ermisch, Herr Wörmann, Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich möchte noch einmal auf die Endpunkte zurückkommen, aber nicht auf die Diskussion, wie genau die Objective-Response-Welt nach RECIST insgesamt definiert wird, sondern auf den eigentlich interessanten Teilaspekt der Complete Response, die ja – bitte bestätigen oder korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – in jedem Fall histologisch bestätigt wurde. Ist das richtig?

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ja, das ist korrekt.

Frau Dr. Müller: Okay. – Und zwar auch nur in der Subgruppe der lokal Fortgeschrittenen, was ja die größte Subgruppe ist. Das könnte doch möglicherweise, wenn das sauber erfasst worden wäre – ich sage das mal, auch wenn man den Begriff nicht benutzen sollte –, in Richtung einer Heilung gehen. Das könnte man sagen, wenn es sauber erfasst worden wäre. Nun ist natürlich aus bewussten Gründen keine ausreichende histologische Ausarbeitung möglich.

Daraus ergibt sich einfach als Bestätigung die Frage – ich gehe davon aus, dass das so ist – : Haben Sie auch in den Non-Target-Lesions – Target-Lesions sind ja bei RECIST Standard; es ist auch sinnvoll, dass man dieselben Läsionen misst – entsprechende histologische Kontrollen gemacht? Ist das richtig? Und ist es richtig, dass es in jedem Fall bei Complete Response – so haben Sie das auch abgebildet – keinen Tumornachweis gibt, auch nicht bei Non-Target-Lesion? Ist das richtig, oder ist es falsch, wenn ich das jetzt so sage? Wie sind Sie vorgegangen?

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Es geht um die Histologien, oder?

Frau Dr. Müller: Ja.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Noch einmal ganz kurz zu der Definition von kompletten Remissionen. Komplette Remission war zum einen nur dann gegeben, wenn eben keine neuen Non-Target-Lesions oder neue Läsionen per se aufgetreten sind, und zum anderen, wenn klinisch ein vollständiges Ansprechen zu sehen war und sich dieses per Biopsie bestätigt hat, es also in der Biopsie – es wurden ja teilweise Mapping-Biopsien gemacht, also mehrere Biopsien stellvertretend für diese verschiedenen Areale im Tumor – keinen feingeweblichen Hinweis mehr darauf gab, dass es sich hierbei um ein Basalzellkarzinom handelt, sondern im Prinzip Narbengewebe zu sehen war. So war die komplette Remission festgestellt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Müller.

Frau Dr. Müller: So weit war das klar. Die Frage ist: Wurden auch bei Non-Target-Lesions systematisch Biopsien entnommen, und wie sah das aus? Oder haben Sie sich jetzt da sozusagen auf die Target-Lesions – –

(Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Vielleicht kann ich dazu ganz kurz etwas sagen!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Wir hatten in der Studie sechs Patienten, die ich schon erwähnt habe. Von den sechs Patienten hatten drei Patienten das Gorlin-Goltz-Syndrom. Das sind diese Patienten mit der genetisch bedingten Erkrankung. Die drei Patienten hatten zwischen 25 und 125 Basalzellkarzinome. Wir haben eben über die begrenzte Zahl der Target-Läsionen gesprochen, und Sie werden jetzt schon verstehen, dass es bei diesen Patienten gar nicht möglich ist, alle 125 Basalzellkarzinome zu biopsieren. Es war auch nicht verlangt, bei den Non-Target-Lesions eine Biopsiekontrolle durchzuführen. Ich glaube, das beantwortet Ihre Frage relativ vollständig.

Man muss hier aber einfach auch mal sagen, dass das wirklich ein ganz besonderes Krankheitsbild ist. Das einzige, was ich in der Diskussion vermisste, ist vielleicht: Wenn man in einer Mappe die 100 Fälle, die behandelt worden und auswertbar sind, einzeln dokumentiert als Fotodokumentation vor sich hätte, würde man sicherlich viel besser das Krankheitsbild und auch die Schwierigkeit der Evaluierung einer vollständigen Remission verstehen; denn 125 Biopsien zu entnehmen, noch dazu vor dem Hintergrund, an welcher Stelle der Basalzellkarzinom biopsiert wird, ist sicherlich auch technisch sehr aufwändig, wenn nicht sogar unmöglich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, noch eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Müller: Mir ist es jetzt klar geworden, auch sozusagen die klinische Problematik. Das heißt also, wir könnten praktisch sagen: nach bestem Wissen und Gewissen, aber bei dem Patientenkollektiv nicht auf Basis von histologischer Aufarbeitung oder auf Basis von irgendwas, was annähernd in die Richtung geht. Aber histologisch ist zum späteren Zeitpunkt bei 14 von 71 Patienten kein Tumor mehr nachweisbar. Diese ungefähr 20 Prozent der

Patienten sind ja für uns interessanter als die Frage, ob Partial Response mit Klinik und sonst irgendwie zusammengesetzt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das sind die 20 Prozent.

Frau Dr. Müller: Das sind eine ganze Menge, ja. – Dann habe ich noch eine letzte Frage. Können Sie sich zu den neu aufgetretenen Neoplasien äußern? Wir haben ja auf einer Seite eine – in Anführungsstrichen – eventuelle Heilung, was bei dem Kollektiv nicht wirklich nachgewiesen werden kann, und auf der anderen Seite aber auch neu auftretende Neoplasien. – Danke.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Bei diesen neuen Neoplasien handelt es sich in erster Linie um kutane Plattenepithelkarzinome. Wir haben es in der Studie ja mit einem etwas älteren Patientenkollektiv zu tun gehabt. In der ERIVANCE war das Durchschnittsalter etwa 62 Jahre; zwar noch nicht ganz besonders alt, aber dennoch. Es gibt mehrere Untersuchungen bzw. auch Metaanalysen über die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen oder generell von kutanen Neoplasien nach dem Erstauftreten einer ersten kutanen Neoplasie. Da muss man sagen, dass die Häufigkeit, so wie sie sich im Moment in der ERIVANCE-, aber auch in der STEVIE-Studie darstellt, im Rahmen dessen liegt, was in diesem Kollektiv zu erwarten ist.

Es ist zunächst einmal so, dass Patienten ein Basalzellkarzinom aus verschiedenen Gründen kriegen: weil sie vom Hauttyp her ein heller Hauttyp sind, weil sie sehr lichtempfindlich sind, weil sie vielleicht zu viel Sonne hatten usw. und dadurch gefährdet sind, einen zweiten Tumor zu bekommen. Das kann dann eben auch ein Plattenepithelkarzinom sein.

Sämtliche kutanen Plattenepithelkarzinome sind früh erkannt worden und konnten dementsprechend entfernt werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, eine letzte Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Es stimmt natürlich, dass da ohnehin ein erhöhtes Basisrisiko für kutane Karzinome besteht. Es gibt aber erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den metastasierten und den lokalen fortgeschrittenen – locally advanced – Basalzellkarzinomen. Locally advanced haben ungefähr knapp 30 Prozent Neubildung, die Metastasierten, ich sage mal, so um 10 Prozent zu verschiedenen Zeitpunkten. Das passt hier nicht zu dem, was Sie eben dargestellt haben, dass das sozusagen ein Basisrisiko abbildet. Könnten Sie vielleicht dazu noch etwas sagen? Ist das sehr unterschiedlich bei den Metastasierten? Es ist ja um einen Unterschied von Faktor drei.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich bin kein Mediziner, aber ich kann Ihnen sagen: Bei den sehr wenigen Patienten, die wir bei mBCC gesehen haben, ist es einfach nur zufällige Streuung. Es sind einfach sehr wenige Beobachtungen, die wir haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich Herrn Ermisch, Herrn Wörmann, Frau Grell, Herrn Knoerzer nochmal und Frau Eckhardt. Dann würde ich gerne einen Cut machen. – Herr Dintsios danach auch noch.

Herr Dr. Ermisch: Ich hätte noch Fragen zu den Einschlusskriterien bzw. Ausschlusskriterien der Studie, und zwar habe ich nicht verstanden, warum Patienten mit superficial multifo-

cal BCC ausgeschlossen waren. Gerade diese Patienten wären doch relevant, weil sie aufgrund der Größe sehr schwer operabel sein dürften.

Die andere bezieht sich auf das Gorlin-Goltz-Syndrom. Es gab ja auch eine Studie, die sich speziell mit diesem Patientenkollektiv beschäftigt hat. Da gab es ja auch Ansprechraten. Allerdings waren diese Patienten nicht übermäßig lange auf der Therapie, wie ich in der Studie gesehen habe, sondern sie alle haben sie recht schnell wieder abgebrochen.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Das ist eine sehr wichtige Bemerkung. Also, wir müssen jetzt unterscheiden. Es gibt das Gorlin-Goltz-Syndrom, was in der Studie zugelassen war, wenn das Tumorboard gesagt hat, dass eine Operation nicht möglich oder kontraindiziert ist. Ich erwähne noch einmal die drei Patienten von mir, die ich eingeschlossen hatte. Alle drei – und das müssen Sie mir einfach glauben; es stimmt auch – hatten über 1.000 Voroperationen. Eine Patientin hatte 1.400. Ich betreue sie seit 25 Jahren, seit ich in der Klinik bin. Sie können sich vorstellen, dass dort ein gewisser Druck für eine Therapie entsteht, die nicht unbedingt das Messer ist. Es ist so gewesen, dass diese Patienten wirklich enthusiastisch waren, an der Studie teilzunehmen, und die Remission ist sehr früh eingetreten.

Ich bin ja auch der Seniorautor der Publikation im *New England Journal*, die zur Zulassung geführt hat. Dort findet sich ein Grund, warum Patienten die Therapie abgebrochen haben. Alle drei Patienten mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom, so wie es im *New England Journal* beschrieben worden ist, haben einen kompletten Haarausfall bekommen. Zwei davon waren Frauen, und das hat sie sehr belastet. Aber bei einem Patienten nach drei Monaten, beim zweiten nach vier, beim dritten nach sechs Monaten waren alle Basalzellkarzinome weg. Das bedeutet, dass die Patienten kein Interesse daran hatten, die Therapie fortzusetzen, wenn die Basalzellkarzinome weg waren. Die komplette Remission ist eingetreten. Dann führen die Nebenwirkungen natürlich dazu, die Therapie abzubrechen. Das ist wirklich ein entscheidender Grund, glaube ich.

Jetzt aber zu Ihrer initialen Frage zu den multiplen superfiziellen Basalzellkarzinomen. Hierzu wird momentan eine Studie von der Firma Roche durchgeführt, die MIKIE heißt und in der ein intermittierendes Therapieschema gegenüber einem anderen Therapieschema überprüft wird, nicht zuletzt, um die Therapie besser tolerabel zu gestalten und um zu überprüfen, ob eine Therapie wirklich bis zum Progress notwendig ist, woran ich meine Zweifel habe. Aufgrund der klinischen Erfahrung würde ich denken, dass die Therapie bis zum Erreichen der Remission völlig ausreicht und nicht unbedingt ein Jahr andauern muss, gerade bei diesen Patienten. Mein Eindruck ist: Je kleiner der Tumor, desto besser ist auch das Ansprechen. Das heißt, wir haben sicherlich auch hier Unterschiede, aber das ist meines Wissens bis jetzt noch nicht ausgewertet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Paetzold, bitte.

Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma): Ich möchte noch etwas zu den superfiziellen Basalzellkarzinomen hinzufügen. Auch wenn sie flächig sind, sind das nicht die Tumore, die hier im Fokus stehen, sind das nicht die Patienten, die für das Label infrage kommen. Diese Patienten mit diesen sehr oberflächlichen Tumoren haben verschiedene andere Möglichkeiten der Therapie, die sie bei einem lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eben nicht mehr zur Verfügung haben. Sie können bei diesen oberflächlichen Tumoren, die vielleicht 1 bis 2 mm in die Tiefe gehen, lokale Möglichkeiten anwenden, die fürs lokal fortgeschrittene Basalzell-

karzinom nicht mehr infrage kommen. Also, diese Patienten sind deswegen ausgeschlossen worden, weil bei ihnen eben nicht dieser Ausgangspunkt Austerapietheit besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde diese Nutzenbewertung schwierig, weil es bei diesem Fall eine Reihe von Punkten gibt, die ungewöhnlich sind. Nach allen Kriterien, wie wir herangehen würden – Sie hatten das auch geschrieben –, würde alles zu Orphan Drug passen. Es ist schwierig, dass es in dieser Schublade gelandet ist, weil es eben eine so seltene Erkrankung ist.

Ich finde es auch schwierig – das war die Kritik am G-BA –, weil der Komparator für uns schlecht akzeptabel war. Diese Subgruppenbildung, doch noch operabel oder doch noch strahlentherapeutisch angebar, ist, wenn das in Konferenzen so besprochen ist, dass es nicht mehr geht, schwierig als Komparator anzunehmen. Außerdem gibt es dazu dann gar keine Daten.

Ich persönlich finde diese Anhörung schwierig. Meine beiden Kollegen tun mir richtig leid. Ich hoffe, dass sie nicht unter hohem Blutdruck leiden. Ich glaube, es ist schwierig, mit Einzelfällen aus der Literatur konfrontiert zu werden, wo mal eine Spontanremission passiert ist, wenn eigentlich alle, die die Patienten sehen – wir haben es an der Charité bei uns diskutiert –, wissen, dass etwa die Hälfte auf das Präparat ansprechen. Das spricht nicht dagegen, dass es einen Einzelfall mal gibt. Ich finde es halt schwierig, das jetzt hier so hoch zu spielen. Insgesamt gibt es da keine deutliche Remissionsrate, keine Rate spontaner Remissionen, auch wenn Einzelfälle existieren. Ich glaube, das ist, nach allem, was alle Kollegen sagen – auch die, die nicht von der Industrie bezahlt werden –, ein wirksames Präparat. Es gibt eine Ansprechrate von etwa 50 Prozent.

RECIST ist, glaube ich, das richtige Kriterium gewesen, das zu beurteilen. Ich finde es schwierig, was den Endpunkt angeht, weil nach meinem Gefühl hier Remissionsrate ein Endpunkt ist. Patienten, die auf dem Kopf einen 10 cm großen Tumor hatten und den nicht mehr haben, haben davon einen Gewinn. Ich habe in der vorherigen Anhörung zum multiplen Myelom behauptet, dass für mich Labor ein nicht ausreichender Endpunkt ist. Wenn das Paraprotein ansteigt, finde ich das als Endpunkt nicht in Ordnung. Dazu stehe ich auch. Hier sehe ich das anders. Wenn so ein großer Tumor nicht mehr da ist, dann ist das ein Gewinn für den Patienten. Ich würde mir wünschen, dass Sie sich in der Bewertung mehr auf die Wirksamkeit konzentrieren denn auf Einzelfälle. Ich finde es außerordentlich schwierig – eigentlich nicht möglich –, das zu quantifizieren, weil die Vergleichsgruppe so nicht quantifiziert ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Ich gehe zunächst einmal davon aus, dass Kollegen, ob pharmafinanziert oder nicht, immer nur die Wahrheit sagen, dass sie das sagen, was sie wahrnehmen, und dass es hier keine differenzierte Wahrnehmung gibt. Zweiter Punkt. Den Blutdruck Ihrer Kollegen habe ich unter Kontrolle. Da findet eine visuelle Diagnostik statt; beide sind noch tiefenentspannt. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Das passt gut, denn meine Frage geht eigentlich in die gleiche Richtung. Wir haben ja einen extrem langsam wachsenden Tumor. Ich bekomme eine so große Läsion, wie Sie sie eben hier auf dem Foto hochgehalten haben, ja nicht von heute auf morgen, sondern in Monaten bis Jahren. Insofern finde ich das sehr widersprüchlich. Wir sagen, das ist

patientenrelevant; so würde ich das im ersten Moment auch empfinden. Aber Patienten finden es nicht relevant, sie gehen nämlich nicht zum Arzt. Das ist für mich völlig widersprüchlich. Ich lasse doch nicht einfach nur meine Haare darüber wachsen, wenn mich das stört. Die eigentliche Frage ist, warum die nicht zum Arzt gehen, und nicht die Frage, ob ich Visumodegib gebe. Vielmehr müssen wir uns fragen, was man eigentlich in der Versorgung machen sollte, damit diese Patienten eher zum Arzt gehen.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Die Psyche des Menschen, Frau Grell, ist unergründbar, und wir alle, glauben Sie mir, haben in 25 Jahren Patienten gehabt, die wir nie vergessen werden. Patienten kommen mit abstrusen Begründungen, haben ihre Tumore 20 Jahre nicht gezeigt, und diese sind riesengroß. Diese Fälle gibt es. Daneben gibt es aber eine Gruppe von Patienten, wo man denen einen Gefallen tun wollte als Operateur welcher Fachrichtung auch immer. Das ist keine Schelte gegen unsere eigene oder gegen andere Fachrichtungen. Bei diesen hat man gesagt, dass man eigentlich nicht so radikal operieren möchte, dass Funktionen gefährdet würden. Dadurch wächst der Tumor weiter und gerät einem schlichtweg außer Kontrolle. Und das ist sehr traurig; denn dazu trägt der Patient nicht bei. Es gibt aber viele Patienten aus dieser Studie, die wirklich dazu beitragen.

Vollkommen ausgenommen sind natürlich die genetischen Erkrankungen, wo Patienten einfach schon seit der Kindheit mit Basalzellkarzinomen belastet sind wie beim Gorlin-Goltz-Syndrom. In diese Einzelfälle müsste man wirklich tiefer einsteigen, aber das ist nichts für die Onkologen, sondern eher für die Psychologen.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG): Vielleicht kann ich das noch ergänzen. Es ist in der Tat so, wie Sie sagen. Es ist völlig unerklärlich, weshalb Patienten versuchen – und das über Jahre –, ihre offensichtlich im Gesicht getragene Läsion zu verstecken und zu verheimlichen. Auf der anderen Seite muss man auch klar sagen: Das sind Patienten, die, wenn sie den Weg zum Arzt gefunden haben, ihre Angst oder ihre Ängste überwunden haben, mit einer sehr hohen Compliance, wenn sie Vertrauen gefunden haben, kommen und sich behandeln lassen, um den Fehler, den sie eingesehen haben – oftmals quälen sie sich selbst mit diesem schlechten Gewissen –, wieder gutzumachen.

Meine Erfahrung ist, dass man über Patienten nicht den Stab brechen sollte. Ich glaube, jeder von Ihnen hat zum Beispiel die eine oder andere Vorsorgeuntersuchung, zu der er von der Krankenkasse eingeladen wurde, nicht wahrgenommen, oder hat ein anderes gesundheitliches Fehlverhalten an den Tag gelegt. Wir müssen für die Patienten, die kommen, eine Lösung finden. Sie haben natürlich dennoch recht, dass wir uns fragen müssen, was man zusätzlich an Angeboten schaffen kann, um es nicht so weit kommen zu lassen. Darüber sollten wir parallel nachdenken. Aber für die Patienten, bei denen es so weit gekommen ist, brauchen wir eine Lösung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich noch mal Herrn Knoerzer – hat sich erledigt –, dann Frau Eckhardt – hat sich auch erledigt –, Herrn Dintsios und Herrn Professor Pistner. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Zwei Anmerkungen. Die eine bezieht sich auf die Unsicherheit. Da hat das IQWiG natürlich recht. Statistisch betrachtet ist es nun mal so, dass bei kleinen Kollektiven die Unsicherheit aufgrund der Statistik gegeben ist. Aber ich möchte eines zu bedenken geben: Mit dieser Logik können wir bei sehr seltenen Erkrankungen, wenn wir über

die Gesamtheit auf die Grundgesamtheit schließen, immer statistische Unsicherheiten haben. Aber Entscheidungen müssen getroffen werden, unabhängig von dieser Unsicherheit. Deswegen kann die Statistik als Hilfsdisziplin hier zwar eine Rolle spielen, aber sie kann die Entscheidung nicht vorwegnehmen.

Der zweite Punkt betrifft diese Fallstudien hinsichtlich möglicher Spontanremissionen. Ich gehe davon aus, dass die Leute in der Versorgung entsprechend begutachtet und über einen längeren Zeitraum begleitet werden. Wenn es mehrere von diesen Spontanremissionen gäbe, müsste es auch mehr Publikationen dazu geben. Dann hätten wir nicht nur eine Fallbeschreibung, dann hätten wir irgendwann auch zwei, drei Autoren, die sich in hochangesehenen Journalen profilieren wollen. Wenn man jetzt statistisch vorgehen würde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse und die zwei, drei Prozent, die eine Remission durchgemacht haben, von denen, die in der Studie erfolgreich behandelt wurden, abziehen würde, dann bliebe ein Ergebnis, das immer noch überzeugend ist. Deswegen würde ich das Argument, das das IQWiG hier vorträgt, als möglichen Ansatz, dass es so etwas gibt, zwar aufgreifen, aber in seiner Deutung hinsichtlich der Quantifizierbarkeit dieser Spontanremissionen nicht überbewerten; denn dann kann man auch schauen, wie oft das überhaupt berichtet wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Herr Professor Pistner und Herr Professor Hauschild noch einmal.

Herr Prof. Dr. Dr. Pistner (DGMKG): Ich fühle mich in meiner ersten Identität als Assistent in der Allgemeinpraxis angesprochen. Ja, man kann die Patienten, denen man den Tumor im Gesicht ansieht, tatsächlich nicht immer innerhalb vernünftiger Zeit dazu bringen, zum chirurgisch versierten Kollegen zu gehen, um sich da behandeln zu lassen. Wenn sie aber tatsächlich kommen, muss man mit ihnen in Ruhe reden. Die Größe ist in den allermeisten Fällen nicht das Kriterium. Die allermeisten Patienten können operiert werden, und wenn sie in sano operiert werden, sind sie nachher geheilt. Das ist die Einschränkung, die wir als MKG hier sehen. Wir wissen bisher noch nicht genau, wie lange der Patient Vismodegib tatsächlich nehmen muss, um nicht nur eine Remission, sondern auch eine Heilung zu erzielen. Noch einmal: Die Größe des Tumors ist erst in zweiter Linie das Entscheidende. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann habe ich noch Herrn Professor Hauschild. Bitte.

Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Nur eine ganz kurze Stellungnahme zu einem, wie ich glaube, wichtigen, patientenrelevanten Aspekt, weil ich das eben ausgelassen habe. Für die Phase-II-Studie waren ja Patienten einzuschließen, die im Vorfeld über die Nebenwirkungen Bescheid wussten, weil sie über die Therapie aufgeklärt wurden, die ja unverändert von der Phase-I-Studie ist. Und sie wussten, dass sie eine Kapsel pro Tag einnehmen. Die Alternative ist natürlich für viele Patienten, die jetzt nicht in der Studie waren, eine weitere Operation. Sie dürfen nicht vergessen – wir sprachen eben über die Psyche –, dass viele Angst vor Operationen hatten und vielleicht deswegen zu spät gekommen sind. Sie waren unter Umständen vermutlich leichter von einer medikamentösen Therapie als von einer weiteren Operation bzw. einer Operation mit den entsprechenden Folgen zu überzeugen. Das soll nicht die Operation infrage stellen, sondern soll nur sagen, dass es eine therapeutische Alternative für diese Fälle gibt, wo nicht zu operieren ist, die eben nicht mit einem invasiven Eingriff verbunden ist, sondern mit einer medikamentösen Therapie. Ich denke, es ist wirklich wichtig, das festzuhalten, weil wir hier nicht auf gleicher Ebene verhandeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hauschild. – Ich habe mir aufgeschrieben, dass wir uns noch über Patientenzahlen unterhalten müssen, weil da ein relativ breiter Score zwischen 100 und 1.000 genannt worden ist. 1.000 erscheint mir unreal angesichts der Zahlen, die hier jetzt genannt worden sind. Eben wurde schon gesagt, dass die Studienkohorte weltweit generiert worden ist. Was gibt es da für realistische Größenordnungen? – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Wir haben im Grunde versucht, diesen Range darzustellen, der zusammen mit dem Leibniz-Institut in Bremen entwickelt wurde und diese Unsicherheit darstellt. Wir glauben, dass der Punktschätzer, also diese knapp 200 Patienten, eher an der oberen Grenze liegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, das sehen wir auch so, oder? – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht erkennbar. Dann würde ich Ihnen, Herr Ruof, jetzt noch einmal Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen und zwei, drei Bemerkungen zu machen. Bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank für diese Diskussion. – Ein technischer Aspekt, den wir gar nicht fokussieren wollten, aber noch ergänzen möchten, bezieht sich auf die Angabe der Jahrestherapiekosten später im Bundesanzeiger. Dass wir korrekte Angaben gemacht haben, ist ja vom IQWiG im Wesentlichen bestätigt worden. Unsere Angaben beziehen sich eben auf diese 285 Behandlungstage bis zum Progress. Unsere Bitte wäre, das entsprechend fachinformationskonform auch anzugeben, wenn Sie das entsprechend publizieren.

Ansonsten möchte ich noch einmal ganz kurz auf die Definition des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens gemäß Verfahrensordnung zurückkommen. Da heißt es zu der Frage, wann davon auszugehen ist, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt:

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aus unserer Sicht trifft die Situation, die wir in der letzten Stunde diskutiert haben, diese Definition im Wesentlichen. Wir sehen die Unsicherheiten bei der Ergebnissicherheit. Auf der anderen Seite liegt aus unserer Sicht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, aufgrund des Fehlens einer wirksamen Alternative und aufgrund der dokumentierten Ansprechraten, die ja im Bereich von 40 bis 50 Prozent liegen mit etwa 20 Prozent kompletter Remission, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Wir würden uns freuen, wenn der G-BA hier zu einer anderen Einschätzung kommt als das IQWiG. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Eckhardt, Sie haben noch eine Frage.

Frau Eckhardt: Ich habe nur noch eine kurze Bestätigungsfrage. Mit der Zahl von 1.400 als Obergrenze für das lokal Fortgeschrittene sind gemäß Zulassung die nicht operablen und nicht strahlentherapeutisch behandelbaren Patienten gemeint?

(Herr Dr. Gerber-Grote: Zwei Untergruppen!)

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich fürchte, ich habe die Frage nicht ganz genau verstanden. Ich hätte jetzt wieder „200“ gesagt.

Frau Eckhardt: Okay.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Lassen Sie mich das vielleicht kurz ergänzen. Zunächst ist die Epidemiologie bei diesem Krankheitsbild mit massiver Unsicherheit behaftet. Es handelt sich um Einzelfallszenarien. In keinem der Register, auch nicht in der Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut, sind wir zu sicheren Zahlen gekommen. Entsprechend sind unsere Zahlen durch einen sehr hohen Range charakterisiert. Der Range, den wir haben, ist ja ein Range von eins zu sechs. Das zeigt schon, wie unsicher wir uns sind. Das IQWiG hat die Daten beurteilt und gesagt, dem kann man im Wesentlichen folgen.

Ich habe zugleich eingangs die Information gebracht, dass wir im Moment – das haben wir bei unseren Kollegen im Haus noch einmal nachgefragt – 100 Patienten auf dieser Therapie haben, also deutlich weniger, als wir als Untergrenze der Schätzung in unserem Dossier angenommen haben.

Ansonsten sind die Untergrenzen, die wir angenommen haben – also dazu, woher die Zahl 200 kommt –, für das laBCC 287 und für das smBCC 17. Wir vermuten, dass wir sogar noch unter den Untergrenzen liegen. Das ist unsere Annahme.

Ich hoffe, die Frage damit geklärt zu haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, das war noch einmal eine sehr spannende Diskussion, die im Übrigen länger als eine Stunde gedauert hat, nämlich gut anderthalb Stunden.

Danke für die Erkenntnisse, die wir heute gewinnen konnten, auch dank Ihrer Ausführungen. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu bewerten haben.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Noch einen schönen Resttag! Wir beenden damit diese Anhörung, aber hören weiter an.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

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

Stand: Mai 2012

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

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

⇒ siehe II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

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

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

Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

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

⇒ siehe *systematische Literaturrecherche*

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

nicht angezeigt

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

nicht angezeigt

Verwendete Abkürzungen:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: Lauer-Taxe, Fachinformationen, AMIS-Datenbank

Indikation für die Recherche: **Basalzellkarzinom**

Systematische Recherche:

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

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

Glossar:

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

Cochrane Reviews

Bath-Hextall et al. 2008:
Interventions for basal cell carcinoma of the skin.

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2006.

Population: Erwachsene mit einem oder mehreren histologisch bestätigten primären Basalzellkarzinom(en). (Anm: in den Studien wurden nur superfizielle und noduläre Karzinome untersucht!)

Therapieoptionen:

1. Operation
2. Radiotherapie
3. Kryotherapie
4. Photodynamische Therapie (PDT)
5. Intraläsionales Interferon (IFN-Therapie)
6. BEC-5 Creme
7. Flourouracil
8. Imiquimod

Endpunkte: primär: klinisch nachgewiesenes Wiederauftreten nach 3-5 Jahren
sekundär: histologisch nachgewiesenes Therapieversagen nach 6 Monaten; unerwünschte Ereignisse (ästhetisch, Schmerzen)

Haupt-Ergebnisse: Es wurden 27 RCTs identifiziert, davon 18 als Volltext und 9 als Abstract.

Es wurde nur 1 RCT identifiziert zum Vergleich Operation versus Strahlentherapie mit Daten zum primären Endpunkt (erhoben nach 4 Jahren). Es zeigten sich signifikant mehr persistierende und wiederkehrende Tumore im Studienarm mit der Strahlentherapie (RR 0,09; 95%KI 0,01-0,69).

Eine weitere Studie zum Vergleich der Mohs Mikrochirurgie versus Operation bei hochrisiko-Karzinomen im Gesicht fand keinen signifikanten Unterschied einer Rekurrenz nach 30 Monaten (RR 0,64; 95%KI 0,16-2,64).

Im Vergleich MAL-PDT versus Kryotherapie ergab sich in einer Studie ebenfalls kein Unterschied in Bezug auf die Rekurrenz des Karzinoms innerhalb eines Jahres (RR 0,50; 95%KI 0,22-1,12).

Methodische Mängel: In 17 Studien war die Art der Randomisierung nicht dargestellt oder blieb unklar. Eine Verblindung wurde versucht/durchgeführt, wo es die Methode zuließ. Eine ITT-Analyse erfolgte nur in 19 der 27 Studien, davon 9 Studien zu Imiquimod. Es bestanden große Unterschiede hinsichtlich der Follow-up-Zeit (<6 Monate, 12 Monate, 30 Monate, 2 Jahre, 4 Jahre)

Anmerkungen/Schlussfolgerungen der Autoren: die methodische Qualität der Studien war generell eher schlecht. Die meisten Studien beschränkten die Evaluation auf Läsionen an risikoarmen Stellen. Operation und Bestrahlung scheinen die effektivste Behandlungsmethode zu sein, wobei die Operation das geringste Therapieversagen gezeigt hat. Obwohl aus ästhetischen Gründen zu bevorzugen, braucht es für die Evaluation der PDT noch weitere Follow-up-Studien. Für den Vergleich anderer Methoden (inkl. Imiquimod) versus Operation fehlen Studienergebnisse.

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

Gil Luciano et al. 2009: Photodynamic therapy effectiveness and safety in non-melanoma skin cancer.

- Systematischer Review (Spanisch) basierend auf 39 Literaturstellen (5 Reviews und 34 Primärstudien – teilweise Fallserien); kein Peer-Review
- Eingeschlossen wurden Studien zu: Efficacy, Effectiveness und Sicherheit der PDT bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom

Ergebnisse der 5 klinischen Studien (alle Studien waren zumindest teilweise von der Pharmaindustrie unterstützt):

- In 2 Studien zeigte sich eine Überlegenheit der PDT gegenüber der Kryochirurgie (nur teilweise stat. sign.) bei der Behandlung des SBCC.
- Bei der Behandlung des nBCC war in einer Studie die operative Exzision der MAL-PDT überlegen in Bezug auf die klinische Remission nach 3 Monaten (95%

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

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

(ACCC)
2009:
Basal-
celcarcinom

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

Rezidivierendes BCC:

Radiotherapie bei der Behandlung von rezidiven Tumoren nach einer Behandlung mit anderen Modalitäten ist gleichermaßen effektiv (basierend auf allein retrospektiven Studien in denen die Ergebnisse von BCC und PCC zusammengefasst wiedergegeben werden: 5-Jahres Rezidivrate: 9,5-16%.)

Fazit:

- Radiotherapie ist eine effektive Behandlung für einen primären BCC hinsichtlich der Radikalität (Rezidivrate: 4-7,5% in 2 bis 4 Jahren; *LoE: B*).
- Radiotherapie ist für ein rezidivierendes BCC eine weniger effektive Behandlung gegenüber einer Behandlung des primären BCC (Rezidivrate: 9,5-16% in 5 Jahren), jedoch vergleichbar mit der konventionellen Exzision (*LoE: C*).

Kryochirurgie:

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

Rezidiv-BCC: Keine Studien vorhanden.

Fazit:

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

Fotodynamische Therapie:

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

Fazit:

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

Kürettage und Koagulation:

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

Fazit:

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

Medikamentöse Therapien:

Imiquimod: Imiquimod ist eine mögliche Behandlung für Patienten mit kleinen oberflächlichen BCCs im Bereich der Gliedmaßen, dem Rumpf und dem Nacken.

Fazit:

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

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

Fazit:

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

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

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

- +++ In het algemeen de voorkeursbehandeling;
- ++ In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar een goed alternatief
- + Matig alternatief;
- Niet aanbevolen wegens onderbehandeling;
- 0 Niet aanbevolen wegens overbehandeling;
- * Imiquimod en 5-fluorouracil hebben geen plaats bij de behandeling van recidief BCC's

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

Evidenzbasis:

- In difficult-to-treat populations investigated by Horn et al [56] and Vinciullo et al. [57] 36-month recurrence rates of 31% and 15% have been reported. Although recurrence in difficult-to-treat **sBCC** is higher than in primary **sBCC**, MAL-PDT does show good efficacy and is a viable alternative when surgery would be inappropriate or the patient or physician wishes to maintain normal skin appearance.
- Electrodesiccation and curettage has been used for the treatment of BCC lesions, especially in past years. Available clinical data for the efficacy of this technique are somewhat controversial [66,67] and a systematic review by Thissen, Neumann, and Schouten [68] based on available studies found higher cumulative recurrence rates after 5 years with electrodesiccation and curettage (5.7%-18.8%) than surgery (3.2%-8.0%). **Surgery has traditionally been considered to be the “gold standard” treatment for BCC. However, patients may not be appropriate for surgery in certain situations** (eg, large lesions, unsuitability for invasive therapy, poor ability for wound care, high risk of disfigurement, poor vasculature, concomitant use of anticoagulants, immunosuppression, diabetes, or inadequate prior response to standard therapies).
- High cure rates with superior cosmetic outcome makes PDT particularly well suited for the treatment of large, extensive, and multiple lesions. Interestingly, Horn et al. [56] and Vinciullo et al. [57] found that cosmetic outcome improved over time in “**difficult-to-treat**” populations (complex cases, with recurrent or large lesions, or

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pinatel 2012: Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome cutané basocellu-

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

laire - Analyse des recommandations	Anmerkungen Fachberatung Medizin: Alle Angaben beruhen auf einer Literaturstelle!
Telfer et al. 2008: Guidelines for the management of basal cell carcinoma.	<ul style="list-style-type: none"> Update der British Association of Dermatologists guideline for the management of BCC Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> Radiotherapy is effective in the treatment of primary BCC [154–158], surgically recurrent BCC [159] as adjuvant therapy, and is probably the treatment of choice for high-risk disease in patients who are unwilling or unable to tolerate surgery [159,160] (SoR A, QoE I).

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library 18.04.2012

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

Cochrane Reviews [182] | Other Reviews [2] | Trials [94] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [6] | Cochrane Groups [5]

Suchschritt # 5: 5 Cochrane Reviews, 5 Technology Assessments und 1 Other Review in Datenbank aufgenommen.

MEDLINE (PubMed) Recherche nach Leitlinien am18.04.2012

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

Suchschritt #9: 13 Treffer in die Datenbank aufgenommen

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

Suchschritt #7: Alle 110 Treffer in die Datenbank aufgenommen

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

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 133 Quellen.

Literatur:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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