

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Sonidegib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. Juni 2018  
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sun Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Herr Dr. Arntz  
Frau Dr. Lange  
Herr Dr. Müller  
Herr Dr. Schwenke

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior  
Herr Dr. Rasch

Angemeldete **Dolmetscherinnen:**

Frau Bentin  
Frau Trilling

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren für Sonidegib. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Der guten Ordnung halber muss ich wieder einmal die Anwesenheit feststellen für unser Wortprotokoll, das wir führen. Es müssten da sein für Sun Pharmaceuticals Germany GmbH zum einen Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Müller, Herr Dr. Arntz, Frau Dr. Lange, als Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Trilling; da hat ein Wechsel stattgefunden, jawohl. Aus der Praxis müssten da sein zum einen Herr Professor Dr. Weichenthal von der ADO und Herr Professor Wörmann für die DGHO, für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Frau Melchior und Herr Dr. Rasch. – Das waren alle, die gemeldet sind. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend einige aus seiner Sicht wichtige Bemerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG zu machen. Für mich wäre wichtig, dass wir uns vielleicht schon in der Einleitung, aber auch in der weiteren Anhörung unter anderem mit der Frage beschäftigen, wie die Relevanz der Studie STEVIE für den historischen Vergleich eingeschätzt wird und ob insgesamt ein historischer Vergleich für die Nutzenbewertung als geeignet angesehen wird. Daneben können und sollen natürlich alle anderen Fragen diskutiert werden, die von Relevanz sind. – Wer möchte mit der Einführung für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Das ist Herr Dr. Müller. – Bitte schön.

**Herr Dr. Müller (Sun):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, die relevanten Aspekte zur Nutzenbewertung von Sonidegib heute diskutieren zu können, sowie für die Möglichkeit eines einleitenden Statements.

Sun Pharmaceuticals, das für Sie alle sicherlich noch unbekannt sein dürfte, blickt als noch immer gründergeführtes Unternehmen auf eine inzwischen 36-jährige Unternehmensgeschichte zurück. Unser Geschäftsbereich für innovative Arzneimittel wurde allerdings erst vor zwei Jahren ins Leben gerufen. Wir haben Sonidegib in Europa vor einem Jahr übernommen und durchlaufen den Prozess der frühen Nutzenbewertung zum ersten Mal. Daher bitten wir auch um Nachsicht, falls bei unserer Premiere hier noch nicht alles von Anfang an perfekt gewesen sein sollte.

Zur Vorstellung meiner Kollegen: Mit mir heute sind Frau Dr. Lange, die als Medical Affairs Managerin in Deutschland tätig ist. Daneben sitzt Herr Dr. Arntz, der in unserer europäischen Zentrale in Amsterdam den Bereich Medical Affairs verantwortet. Bei der Biostatistik unterstützt uns, in dieser Runde durchaus bekannt, Herr Dr. Schwenke. Mein Name ist Michael Müller, ich bin vom Hintergrund Gesundheitsökonom und verantworte den Bereich Market Access.

Wir befassen uns heute mit dem Wirkstoff Sonidegib, der die zweite verfügbare systemische Therapie für ein Progressionsstadium des Basalzellkarzinoms, nämlich des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms, ist. Ich möchte hierzu anmerken, dass es sich hierbei um eine äußerst seltene Indikati-

onsstellung handelt, bei der die Möglichkeit der Anwendung der konventionellen Verfahren der chirurgischen Entfernung oder der Radiotherapie per Label ausgeschlossen sein müssen. Es handelt sich daher mit weniger als 350 betroffenen Patienten in der GKV-Population um eine sehr kleine Patientenpopulation.

Bisher stand mit Vismodegib ein erstes Molekül zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zur Verfügung, dessen Anwendung, wie der G-BA in unserem Beratungsgespräch zur zVT ausgedrückt hat, allerdings mit einem schwerwiegenden Nebenwirkungsprofil einhergeht. Mit Sonidegib ist nun eine zweite Therapieoption aus der Klasse der Hedgehog-Inhibitoren verfügbar. Im Hinblick auf die klinische Effektivität in Form der objektiven Ansprechrate haben wir dargestellt, dass Sonidegib dem Molekül Vismodegib mindestens ebenbürtig ist. Hierzu möchten wir anmerken, dass Sonidegib zusätzlich unter den weiterentwickelten, deutlich strengeren mRECIST-Responsekriterien zur Bewertung des Tumors evaluiert wurde.

Diese härteren Kriterien erschweren die Bewertung zugunsten eines partiellen oder kompletten Tumoransprechens nochmals deutlich. Jedoch zeigt Sonidegib auch in diesem Datensatz robuste Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts der objektiven Ansprechrate auf Basis der RECIST-Kriterien sehen wir bereits durch den Beschluss des G-BA zu Vismodegib aus dem Jahr 2016 als validiert an.

Darüber hinaus wurden, wie in der primären Publikation zur BOLT-Studie von Migden im Jahr 2015 beschrieben, die mRECIST-Kriterien eingeführt, um potenziellen Problemen der Tumorbewertung mittels RECIST bei Ulzeration, Vernarbung oder Fibrose entgegenzuwirken. Wie erwähnt, zeigt Sonidegib aber auch in diesem Datensatz der weiterentwickelten, deutlich härteren mRECIST-Kriterien robuste Kriterien hinsichtlich des Tumoransprechens.

Wir haben dem G-BA im Rahmen der Stellungnahme dennoch sämtliche Rohdaten zum Endpunkt der objektiven Ansprechrate nachgeliefert. Diese Daten belegen, dass bei 40 von 41 Patienten, die die objektive Ansprechrate unter Sonidegib erreichten, diese Entscheidung zugunsten des Ansprechens auf Basis der fotografischen Bewertung getroffen wurde. Im Gegensatz zu den beiden anderen mRECIST-Kriterien des MRT und der Histologie spiegelt nur das Foto die Außenwahrnehmung des Patienten wider und ist damit in höchstem Maße patientenrelevant.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils haben wir einen indirekten Vergleich vorgelegt, der ein signifikant verbessertes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Vismodegib zeigt. In unserer Stellungnahme haben wir diese Analysen durch zusätzliche Auswertungen zu der Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen untermauert, wodurch die überlegene Verträglichkeit von Sonidegib nochmals bestätigt wird.

In Summe handelt es sich bei Sonidegib daher um einen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Sonidegib verfügt im Vergleich zu Vismodegib über ein mindestens ebenbürtiges Wirkprofil bei einer signifikant besseren Verträglichkeit. Wir sehen in der Gesamtschau der Ergebnisse daher einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen als gegeben an.

Zur Frage, Herr Vorsitzender, zu STEVIE und nach der Eignung eines historischen Vergleichs möchte ich, soweit es okay ist, gerne an Herrn Dr. Schwenke weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** Vielleicht fangen wir mit dem historischen Vergleich an. Ganz grundsätzlich sind historische Vergleiche eben dann geeignet, wenn es keine andere Evidenz gibt; in diesem

Fall ist es genauso: Wir haben auf der einen Seite die BOLT-Studie, die eine einarmige Studie für Sonidegib im Label ist, das heißt, mit den 200 mg als Dosis. Die BOLT wurde insgesamt ja als randomisierte Studie aufgesetzt, aber eben nur randomisiert zwischen zwei Dosen von Sonidegib ohne einen Brückenkomparator, ohne Vergleich. Deswegen konnte kein adjustierter indirekter Vergleich gemacht werden. Es gibt da auch keine direkte Evidenz, deswegen war der historische Vergleich sicherlich die bestverfügbare Evidenz in diesem Fall – das haben wir auch in der Stellungnahme ausgeführt, dass historische Vergleiche ganz prinzipiell mal hier akzeptiert werden können.

Zur STEVIE-Studie ist zu sagen, da haben wir auch in der Stellungnahme schon einiges zu ausgeführt: Wir glauben immer noch nicht, dass die STEVIE-Studie wirklich vergleichbar ist, insbesondere, weil wir die Zeit, die Datenschnitte nicht zuordnen können, was die Monate angeht. Das können wir, und das haben Sie wahrscheinlich auch im Modul 4 gesehen, da haben wir versucht, die ERIVANCE- und die BOLT-Studie, was die Monate angeht, zusammenzuführen. Das heißt wirklich herauszufiltern, welche Monate als Datenschnitt in der ERIVANCE zur Verfügung stehen, welche Monate oder welche Zeitpunkte wir von der BOLT-Studie dagegen führen können, und haben eben die Datenschnitte 48 Monate bzw. 60 Monate der BOLT-Studie gegen die 51 Monate Laufzeit der ERIVANCE-Studie gegenübergestellt, weil das aus unserer Sicht sicherlich die beste Armüberlappung ist.

Zudem ist es so, dass die STEVIE-Studie ja eine explizit als Safety-Follow-up-Studie aufgesetzt war; das heißt, da sollte nur die Safety bewertet werden, und zwar wurde die Safety da erhoben schon während des Marktstartes. Also, sie wurde früher gestartet; aber schon, als das Produkt auf dem Markt war und reguläres Produkt war, lief die Studie noch, sodass man daher sicherlich auch nicht davon ausgehen kann, dass die Daten so vergleichbar sind, als wenn sie in einer interventionellen Studie erhoben würden, bevor der Marktzugang da war.

Insgesamt sehen wir die STEVIE-Studie eben als natürlich gute Evidenz, aber nicht für den historischen Vergleich, weil wir einfach nicht sehen, dass diese Studie vergleichbar ist zu der BOLT-Studie. Auf der anderen Seite sehen wir eben gerade bei der ERIVANCE-Studie gegenüber der BOLT-Studie: In sehr vielen Faktoren stimmen diese Studien überein, sie haben die ähnliche Größe, sie haben ähnliche Laufzeit, sie haben ähnliche Demografie- und Baseline-Charakteristika, sodass wir da sicherlich einen bestmöglichen historischen Vergleich machen können, und dieser historische Vergleich aus unserer Sicht absolut valide ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Vervölgyi bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich habe eine Frage, also eine Anmerkung dazu. Vielleicht noch einmal zu Beginn, das möchte ich auch noch betonen, was Sie auch schon gesagt haben, welche Datenlage hier eigentlich vorliegt, nämlich tatsächlich ein Vergleich zweier einarmiger Studien ohne jegliche Adjustierung. Sie hatten gerade gesagt, dass es Fälle gibt, wo man das akzeptieren kann; das ist sehr richtig. Allerdings ist die Voraussetzung dafür natürlich aufgrund der Unsicherheit der Daten, dass man dementsprechend große Effekte sieht, um tatsächlich auch zu sagen, die Effekte, die man sieht, sind auf die erhöhte Unsicherheit zurückzuführen.

Ein paar Punkte zur STEVIE-Studie: Sie hatten gesagt, dass Sie die ERIVANCE- und die BOLT-Studie als vergleichbarer ansehen und haben dafür herangezogen die Zeit von Studienbeginn, also vom Start der Studie und nicht vom Einschluss der Patienten, bis zum Zeitpunkt eines gewissen Datenschnittes. Das hinkt natürlich insofern ein bisschen, weil man sich natürlich anschauen muss, je nachdem, welche Endpunkte man sich anguckt, wie lang sind denn die einzelnen Patienten unter Beobachtung gewesen. Wenn man das mit der BOLT- und ERIVANCE-Studie vergleicht, kommt man auf 22 und 39 Monate und das ist natürlich ein Unterschied zu den von Ihnen gesagten 48 und

51 Monaten, die die Studie insgesamt gedauert hat. Das heißt, die Nachbeobachtung der Patienten für die Endpunkte, die Sie auch betrachtet haben in Ihrer Dossierbewertung, ist in der ERIVANCE-Studie doppelt so lang wie in der BOLT-Studie. Also, das relativiert auch wieder so ein bisschen die Effekte, die Sie in Ihrem Dossier dargestellt haben. Dann haben Sie als Argument gebracht, dass die STEVIE-Studie nicht relevant wäre, erstens, die Patientenzahlen wären viel größer oder die ERIVANCE und die BOLT wären vergleichbar in Ihren Patientenzahlen, das ist natürlich für einen Vergleich kein valides Argument, weil man natürlich auch viele mit wenigen Patienten vergleichen kann. Dann war das Ziel aus Ihrer Sicht, dass die STEVIE-Studie nur für Safety da war oder zur Beurteilung der Safety gemacht worden ist; aber Ihr Anspruch, auf den Sie Ihren Zusatznutzen begründen in Ihrem Dossier, sind tatsächlich das Gesamtüberleben und die Safety. Deswegen frage ich mich, warum gerade genau das das Argument sein sollte, die STEVIE-Studie nicht zu berücksichtigen. Also insgesamt kann ich Ihrer Argumentation, was die STEVIE-Studie angeht, dahingehend nicht nachvollziehen. Die Populationen sind ähnlich, das sind auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, also von daher denke ich, ist die Argumentation, die Sie auch jetzt führen, nicht ganz stichhaltig; natürlich alles vor dem Hintergrund, dass wir hier einen sehr unsicheren Vergleich haben, was vielleicht auch tatsächlich den Einschluss oder auch Nichteinschluss der Studie wieder relativiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** Ja, zur Beobachtungszeit. In der Tat ist es so, dass die Beobachtungszeit von der ERIVANCE-Studie so nicht in den öffentlich zugänglichen Dokumenten zu finden ist, zumindest haben wir sie nicht gefunden. Woher die 39 Monate kommen, weiß ich nicht, können Sie uns vielleicht einmal erklären. Letztendlich haben wir uns eben zurückgezogen auf die Zeit der Studie insgesamt, da diese Zeit vorliegend ist, das heißt wir haben Zugriff zu diesen Zeiten. Und, uns ist auch klar – das haben wir hoffentlich auch so beschrieben, zumindest war das die Intention –, dass wir da auch eine gewisse Limitation sehen; allerdings ist das das Beste, was wir liefern können. Mehr hatten wir nicht. Zudem ist noch zur STEVIE-Studie zu sagen, dass in der STEVIE-Studie zusätzlich noch bis zu acht Wochen Behandlungspause passieren durfte, in der BOLT-Studie waren es nur bis zu drei Wochen, das heißt deutlich längere Zeit, die die Patienten in Behandlungsurlaub sein konnten, was natürlich auch einen deutlichen Effekt auf sowohl die Safety als auch auf die Wirksamkeit haben dürfte, ohne jetzt sagen zu können, welchen Effekt das wirklich hat. Das können wir eben nicht abschätzen. Was wir aber sehen – noch ein Grund mehr, warum die STEVIE-Studie einfach nicht passt – ist, dass die zwei Studien, ERIVANCE und BOLT, eine ähnlich große Patientenpopulation haben. Natürlich kann man auch große gegen kleine Studien vergleichen. Wir sehen aber ganz deutlich, dass die STEVIE-Studie nicht passt, dass sehr viele Kriterien gegen die STEVIE-Studie sprechen und auf der anderen Seite sehr viele Punkte für die ERIVANCE-Studie sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine kurze Ergänzung dazu. Sie haben jetzt noch einmal den historischen Vergleich angesprochen. Wenn man sich aber Ihre Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ansieht, zum Beispiel zu den unerwünschten Ereignissen, die Sie auch in Ihren Stellungnahmen nachgereicht haben, dann tun Sie so, als wenn das eine randomisierte Studie wäre, weil es für Sie ausreichend ist, ein signifikanter Unterschied, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Das ist jetzt erstmal, wenn man sich die Unsicherheit der Daten ansieht, natürlich erst einmal zu hinterfragen. Das Zweite, was ich dazu noch sagen wollte, Sie hatten jetzt ja auch noch eigentlich die gleichen spezifischen Nebenwirkungen dargestellt, die Sie auch schon im Dossier dargestellt haben, haben auch in Ihren Stellungnahmen gesagt, dass das auf den für Vismodegib öffentlich verfügbaren Daten beruht.

Da muss man sich aber auch fragen: Ist das nicht selektiv, weil die veröffentlichten Daten zu Vismodegib natürlich genau die Nebenwirkungen sind, die bei Vismodegib häufig auftreten. Also die Frage ist: Ist das ein Gesamtfeld der Nebenwirkungen, das muss man sich natürlich auch noch fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** Ja, da kommen Sie natürlich zu einem Punkt, der uns immer wieder ein Problem beim historischen Vergleich bereitet: Welche Daten sind veröffentlicht? In der Tat ist es so, wir hatten ja hier zum Glück einmal Daten aus einem Dossier, das muss man auch sagen, in der Tat, es ist gut, wenn viele Daten im Dossier da sind, damit wir auch viel vergleichen können. In diesem Fall ist es so: Wir haben ja aus dem Vismodegib-Dossier alle Daten genommen und wenn Sie jetzt noch einmal abzielen auf die Ereigniszeitanalysen für die Safety, die ja in allen Publikationen von Sekulic berichtet wurden für eben acht selektive AEs, dazu muss man sagen: Wir hatten initial diese Time-to-Event- oder Ereigniszeitanalysen nicht drin, weil diese Ereigniszeitanalysen ausschließlich auf den Patienten basieren, die auch ein Ereignis hatten, das heißt nicht auf der Safety-Population, sondern nur auf den Patienten, die zum Beispiel Fatigue hatten, was natürlich sehr eingeschränkt ist. Weswegen wir immer noch glauben, dass dieser Vergleich hinkt, dass man sich wirklich da die schlichten Vier-Felder-Tafeln anschauen muss im historischen Vergleich, weil dieser Vergleich natürlich einen gewissen Effekt zeigt, nämlich diesen Vorteil in der Safety, wenn man sich nur diese Patienten anschaut. Aber deswegen haben wir auch in der Stellungnahme kein Hazard Ratio berechnet, ganz einfach, weil dieser Vergleich wirklich verschiedene Populationen vergleicht, nämlich nur die Patienten mit Fatigue und wir gar nicht wissen, ob die Patienten wirklich vergleichbar sind und wir nicht alle Patienten mit aufnehmen, das heißt nicht alle Patientenmonate in die Analyse aufnehmen, die in der Analyse hätten sein müssen. Deswegen hatten wir das initial nicht drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine Anmerkung dazu: Man kann sich natürlich auch in der Gesamtschau überlegen: Ist ein historischer Vergleich in so einer Situation überhaupt möglich, oder, so wie Sie vorgehen, ist das einfach zu behandeln wie eine randomisierte Studie? Das sind natürlich zwei Extreme, die man sich da überlegen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** In der Tat: Man muss sich sehr überlegen, was man hier machen kann. Was wir dargestellt haben, ist ein historischer Vergleich, bestverfügbare Evidenz, mehr gibt es nicht. Das ist das, was wir darstellen können. Wir sehen deutliche Vorteile durch die Bank in der Safety, in der Sicherheit, wir sehen bei den SAE ein relatives Risiko von 0,5. Natürlich sehen wir auch, dass es da eine erhebliche Unsicherheit gibt. Wir sehen aber insgesamt eben ganz deutlich diese Tendenz zu einem Vorteil in der Safety, wir sehen, dass in der Wirksamkeit kein Nachteil da ist, und kommen insgesamt so zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen da ist, wenn auch nur ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Dann vielleicht einmal die Frage an die Praktiker, die ADO, Herr Professor Weichenthal, hat in ihrer Stellungnahme schon ausgesprochen, dass dem Grundsatz nach Vismodegib und Sonidegib in Wirkweise, Wirkung und auch, und das ist der entscheidende Punkt, dem Spektrum unerwünschter Nebenwirkungen so einigermaßen auf einem Level lägen. Sie schreiben, dass das postulierte ähnliche Wirksamkeitsprofil den klinischen Erfahrungen entspreche, diese aber für den in Rede stehenden Wirkstoff noch relativ begrenzt wären, die Neben-

wirkungen eben von hoher Relevanz sind, Fachinformationen deshalb Dosismodifikationen entsprechend empfehle, um diesen entgegenzuwirken, aber Erfahrungen blieben noch abzuwarten, weil es noch nicht so breit in der Versorgung ist, kommen aber zu dem Fazit, dass auf alle Fälle ein Wert darin zu sehen sei, dass mit dem neuen Wirkstoff jetzt eine weitere Alternative für die Patienten zur Verfügung stünde.

Herr Wörmann, die DGHO ist auch relativ verhalten in ihrer Stellungnahme, sie sagt Vismodegib, klar, geeignete zVT, belastbare Bestimmung des Zusatznutzens aber aufgrund der Limitation jetzt eben in der Studienlage aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Vielleicht können Sie aus Sicht der Praxis einfach so zwei, drei Takte zu den Nebenwirkungen, zu den Safety-Unterschieden und eben auch zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsprofile sagen, damit wir eben dann nicht nur die Sicht des pharmazeutischen Unternehmers hier zu Protokoll nehmen können, sondern auch ein bisschen hören, was Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung dazu sagen. – Herr Professor Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Der große Unterschied in diesen Bewertungen und bei dieser Indikation zu anderen Indikationen ist tatsächlich, dass wir in den Zentren entsprechend auch den einleitenden Worten zur Inzidenz dieser zugelassenen Anwendung natürlich relativ wenige Patienten sehen, die wir damit behandeln. Also man muss sicher sagen, dass sich das in anderen Indikationen völlig anders darstellt, dass wir sehr schnell Erfahrungen sammeln, die dann auch zahlenmäßig die Population in den Studien fast übersteigen. Hier ist es umgekehrt: Die Studien reichern immer noch mehr Patienten an, als wir das in unserer praktischen Erfahrung sehen, insbesondere, was jetzt den neuen Wirkstoff angeht, Sonidegib; mit Vismodegib haben wir natürlich jetzt einige Jahre Erfahrung und das mit den Nebenwirkungen ist ein relevantes Thema; das heißt, wir sehen durchaus, dass diese Patienten kumulativ, gerade, was die Muskelkrämpfe angeht, fast alle diese Nebenwirkungen bekommen und auch fast alle deutlich beeinträchtigt sind von diesen Nebenwirkungen, sodass vielleicht auch im Vergleich dieser beiden Substanzen gar nicht einmal so sehr die Frage ist, ob die kumulative Inzidenz dieser Nebenwirkungen womöglich ein paar Prozentpunkte niedriger ist in der einen als in der anderen Substanz, sondern: Wie schaffen wir es bei diesen Patienten, die überwiegend keine Abheilung ihres Tumors erfahren, sondern, wenn sie gut ansprechen, haben wir überwiegend eine gute Tumorkontrolle, die Patienten profitieren davon; aber man muss schon, um diesen Effekt zu halten, diese Patienten auch relativ lange auf der Therapie halten. Für das Vismodegib haben wir mittlerweile Erfahrungen, wie wir beim Auftreten von Nebenwirkungen das Medikament aussetzen und dann nach einer gewissen Pause – die Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel, klingen dann ab – unter Umständen die Therapie auch wieder ansetzen, weil wir wissen, dass es ansonsten zu einem erneuten Tumorwachstum kommt.

Wenn wir uns jetzt den hier in Rede stehenden Vergleich anschauen, dann müssen wir sagen: Wir können aus unseren Erfahrungen damit -und die Erfahrungen gerade mit Sonidegib sind halt recht begrenzt, wir haben die Erfahrungen im Vorfeld auch noch in unserer Gruppe ausgetauscht: Einige Zentren haben an der BOLT-Studie teilgenommen, einige haben jetzt die ersten Verschreibungen von Sonidegib- und sehen, dass das Medikament in ähnlicher Weise wirkt, aber um bei dieser zahlenmäßigen Diskussion, die hier heute geführt wird, tatsächlich etwas Entscheidendes beizutragen, müssen wir ganz ehrlich sagen, fehlen uns die Erfahrungen. Wir machen diese Erfahrungen, wir wechseln auch durchaus dann einmal von der einen in die andere Substanz; aber ich glaube, dass es noch einige Jahre dauern wird, bis man aus der Praxis heraus abschließend sagen kann, welches Therapiekonzept beim Auftreten dieser Nebenwirkungen sich denn tatsächlich bewährt.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Dann noch Herr Wörmann, vielleicht auch ein Takt zu dem Rote-Hand-Brief, den Sie ja auch adressiert hatten. – Und dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht der erste Punkt. Die Frage ist: Braucht die Welt Sonidegib? Ja, vielleicht nicht Sonidegib, aber Vismodegib ist nicht perfekt. Es gibt weiterhin ungedeckten medizinischen Bedarf. Die letzte Nachanalyse von ERIVANCE hat gezeigt, dass ein Drittel der Patienten nach Vismodegib inzwischen verstorben ist. Also, die Prognose ist ungünstig, die Patienten sind hochbelastet, und für diese Art von Krankheit brauchen wir weitere Medikamente. Insofern sind wir grundsätzlich positiv eingestellt, trotz der ganzen negativen Punkte. Man kann ja sagen komplettes „Me-too-Präparat“, das ist es nicht. Es ist ganz wesentlich, dass die Nebenwirkungen die Patienten in ihrer Lebensqualität belasten, und das ist, glaube ich, der Hauptwunsch; das haben Sie eben schon gehört, dass, wenn wir ein nebenwirkungsärmeres Präparat hätten, es deutlich besser wäre. Das Problem ist – das macht den Vergleich für uns so schwierig – dass ein Teil der Nebenwirkungen weich erfasst sind. Fatigue, selbst Muskelkrämpfe sind subjektive Nebenwirkungen oder die Geschmacksveränderungen, die Patienten sehr belasten und fast alle oder viele berichten, es ist etwas sehr Subjektives. Insofern müsste man wirklich eine vergleichende Studie haben. Wenn man jetzt ganz direkt ist und sagt: Wenn man eine Studie jetzt für Sonidegib 200 gegen 800 mg machen kann, dann kann man auch eine machen 200 gegen Vismodegib. Es sind zwar nicht viele Patienten da, aber grundsätzlich ist eine randomisierte Studie offensichtlich machbar und das ist das, was fehlt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Ergänzend Herr Müller, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Müller (Sun):** Ergänzend dazu. Erstens zum Punkt des Sicherheitsprofils, auf Basis der Daten aus BOLT konnte ein ähnliches Sicherheitsprofil identifiziert werden, das heißt wir haben es hier mit einem Klasseneffekt zu tun, der mit dem Wirkmechanismus der Hemmungen des Hedgehog-Signalwegs einhergeht, und da hat in den letzten Jahren kumulativ das Wissen über das Nebenwirkungsprofil mit der Anwendung von Hedgehog-Inhibitoren in laBBCs zugenommen, und wir haben hier auch Daten seit 2015; seit der ersten Einführung von Sonidegib gab es ja periodisch Safety-Update-Reports. Auf Basis des neuesten Unbedenklichkeitsberichts aus dem Februar 2018, der kumulativ 178 Patientenbehandlungsjahre seit der ersten Markteinführung abdeckt, ist noch keine einzige bisher unbekannte Nebenwirkung aufgetreten. Darüber hinaus möchte ich noch hinzufügen, dass mit Sonidegib nun ja – Sie sprachen das Thema des Nebenwirkungsmanagements der Behandlung an – durch die Reduktion eine zusätzliche therapeutische Option für Ärzte zur Verfügung steht, die auch per Label erlaubt, diese Dosis zu reduzieren, also eine Dosisreduktion auf jeden zweiten Tag, um damit die Patienten länger auf der Therapie halten zu können. Dazu könnte auch noch das deutlich längere pharmakokinetische Profil von Sonidegib beitragen, Patienten länger auf der Therapie zu halten. Zum Abschluss möchte ich auch noch darauf hinweisen, wie wir in der Stellungnahme dargelegt haben, dass wir dazu recht positive Quality of Life-Daten haben, die zeigen, dass sowohl für den EORTC QLQ-C-30 als auch für den Head and Neck 35 80 Prozent der Patienten plus, je nachdem, welches Kriterium wir uns anschauen, im Laufe der Behandlung einen gleichbleibenden oder besseren Gesundheitsstatus hatten. Wenn wir uns die Dimension der sozialen Interaktion, die für diese Patienten mit großen Tumoren besonders belastend sein kann, anschauen, waren es teils 90 plus Prozent, die einen stabilen oder verbesserten Status hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte gerne zwei Punkte, die Professor Hecken eben auch genannt hat, noch einmal ein bisschen vertiefen bzw. noch einmal ansprechen. Und zwar richten sich die Fragen hauptsächlich an die Fachgesellschaften, an Sie, Herr Professor Weichenthal, oder an Sie, Herr Professor Wörmann; vielleicht aber auch an den pU. Das eine ist noch einmal zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja bereits darauf hingewiesen, dass das Nebenwirkungsprofil ein ähnliches ist und dass Sie einfach weniger Erfahrung haben bisher mit Sonidegib. Die gibt es ja, man könnte nur vergleichend beurteilen, wenn man eine vergleichende Studie machen würde. Meine Frage ist: In der Pharmakodynamik unterscheiden sich ja die beiden nach meiner Kenntnis sehr wenig. In der Pharmakokinetik – Herr Müller hat es eben angesprochen – gibt es deutliche Unterschiede insofern, als Sonidegib eine vielfach längere Halbwertszeit hat. Das wurde auch schon kurz angesprochen. Wie sehen Sie das in Bezug auf eine Kontrolle der Nebenwirkungen? Sie, Herr Professor Weichenthal, hatten ja angesprochen, dass Sie bei Vismodegib mit Therapiepausen arbeiten und auch zunehmend Erfahrungen erwerben. Wie sehen Sie das mit einer Halbwertszeit, die, glaube ich, bei 28 Tagen liegt bei Sonidegib; bei Vismodegib nur bei vier Tagen? Wie ist das Nebenwirkungsmanagement davon möglicherweise betroffen? Das war die eine Frage.

Die zweite Frage, die ich hätte, betrifft noch die Relevanz des Rote-Hand-Briefes zur Embryotoxizität bzw. Teratogenität. Bei diesen Patienten handelt es sich ja üblicherweise um ein höheres Erkrankungsalter, ein mittleres von über 70 Jahren. Wie sehen Sie da die Relevanz in dieser speziellen Population in Bezug auf diese Faktoren? Und vielleicht auch noch ein ganz kleines Wort dazu: Es gibt ja auch einen Übertritt in die Samenflüssigkeit bei Männern hier. Und, ja, Frauen sind halt mit über 70 doch eher nicht mehr im zeugungsfähigen Alter, aber bei Männern, ja, da kann es durchaus noch vorkommen. Wenn Sie dazu vielleicht noch ein Wort sagen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Vielen Dank, Frau Müller. – Was Sie angesprochen haben mit der Pharmakokinetik, der Halbwertszeit und den Dosismodifikationen ist in der Tat eine interessante Frage, das heißt, die für Sonidegib vorgeschlagene Dosismodifikation, das heißt jeden zweiten Tag diese Dosis zu verabreichen, ist vor dem Hintergrund natürlich zunächst einmal, dass man sagt, gut, rein theoretisch würde man glauben, dass man vielleicht in der Wirksamkeit nicht sehr weit eingeschränkt ist. Da wir aber auch, was die Nebenwirkungen angeht, natürlich von einem wirkungsbezogenen Effekt ausgehen, bleibt es wirklich abzuwarten, ob diese Dosismodifikation in unserer praktischen Erfahrung – und da fehlt einfach die Masse an Erfahrung –, ob das wirklich dann auch dazu führt, dass das toleriert wird. Das werden wir sehen in den nächsten Jahren, weil die Dosismodifikationen, die sich bei Vismodegib ergeben, die entsprechen eher so einem Mechanismus, dass man sagt, okay, die Nebenwirkungen sind für die Patienten nicht mehr tolerabel, wir gehen raus mit dem Medikament, warten das ab, klingen die Nebenwirkungen ab, das ist also ein gänzlich anderes Konzept, wo wir sehen, dass wir dann eben aber auch nach einem bis zwei Monaten durchaus sehen, dass das klinische Ansprechen dann wieder zurückgeht und dass wir dann vor der Frage stehen: Setzen wir die Dosis erneut an? Also zwei völlig unterschiedliche Vorgehensweisen, was dieses Management angeht, und da ist die Frage offen, ob beides genauso gut geht oder ob das Sonidegib-Prinzip, nenne ich es einmal, womöglich besser geht, das werden wir sehen.

Bezüglich der Teratogenität. In der Tat haben Sie recht, die Patienten mit dem lokal fortgeschrittenen BCC sind in der Regel in einem Alter, wo die Relevanz dann beschränkt ist, bei älteren Männern kann es natürlich, je nachdem, welche Partnerin da in Betracht kommt, anders sein, das muss man dann berücksichtigen, aber wir haben natürlich auch Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom, die durchaus jünger sein könnten, sodass es da dann tatsächlich eher einmal von Relevanz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann ergänzend und dann Frau Lange.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Rote-Hand-Brief ist natürlich relevant, weil jeder Verordner ihn berücksichtigen muss. Insgesamt hat sich in den letzten Jahren das Thema des Ansprechens von Sexualität als Zeit von Lebensqualität deutlich verbessert. Es wird viel mehr angesprochen, ist fast obligat inzwischen ein Thema, was auch Patienten sich trauen, direkt anzusprechen; insofern ist es relevant, ändert aber nicht das Vorgehen grundsätzlich. Der Unterschied ist jetzt, dass wir den Patienten, die betroffen sein könnten, dieses Konzept der doppelten Verhütung ganz, ganz praktisch empfehlen müssen. Also, das heißt Kondom plus Verhütung auf Seiten der Partnerin, und das muss explizit angesprochen und auch dokumentiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Frau Lange, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Lange (Sun):** Bezugnehmend noch einmal auf die Pharmakokinetik. Odomzo und Vismodegib haben eine unterschiedliche Molekülstruktur und außerdem ein sehr unterschiedliches pharmakokinetisches Profil. Odomzo hat im Vergleich einen sehr geringen Plasmaspiegel und ein sehr viel größeres Verteilungsvolumen und eine längere Zeit bis zum Steady State sowie eine längere Halbwertszeit, nämlich von 28 Tagen. Eine Folge dieser Unterschiede könnte sein, dass trotz gleichem Nebenwirkungsprofil einige Nebenwirkungen geringer, also seltener auftreten oder später auftreten, obwohl eben die gleiche Wirksamkeit da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Sie haben gerade das Gorlin-Goltz-Syndrom erwähnt. Ich weiß nicht, ob Patienten mit einem Gorlin-Goltz-Syndrom auch in den Studien eingeschlossen waren.

**Frau Dr. Lange (Sun):** Ja, es waren auch Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom in der BOLT-Studie eingeschlossen, in der ERIVANCE-Studie waren auch Gorlin-Goltz-Patienten eingeschlossen.

**Frau Teupen:** Können Sie eine ungefähre Zahl sagen? Wissen Sie das?

**Frau Dr. Lange (Sun):** Nein, das kann ich Ihnen gerade zurzeit nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Weitere Fragen. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich würde gern noch ein anderes Thema ansprechen. Sie hatten mit Ihrer Stellungnahme umfangreiches Bildmaterial sowie den eigentlichen Ausdruck des Datensatzes nachgeliefert zum Endpunkt objektive Ansprechrate. Der ist ja, wie der in der Studie operationalisiert ist, eigentlich als kombinierter Endpunkt zu sehen, der ist aufgeteilt aus der klinischen Tumorbewertung mittels Fotografien, auch der radiografischen Tumorbewertung und aus histologischen Tumorbiopsien. Wie Sie eben in Ihrem Eingangsstatement angedeutet haben, dass man jetzt Schlussfolgerungen daraus ziehen kann, wie viele Patienten eigentlich nur mittels Fotografie ein Ansprechen hatten; aber dazu muss man natürlich auch berücksichtigen, dass allein die Bewertung auf Basis der Fotografien an sich ein kombinierter Endpunkt ist, weil da verschiedene Größen mit eingehen, wie die Tumorgröße, wie die Ulzeration und auch das Auftreten neuer Läsionen. Anhand der Ergebnisse oder der Daten, die Sie uns nachgeliefert haben, ist eine Beurteilung zum Beispiel der Ulzerationen im Studienverlauf oder auch der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll möglich. Es gibt ein Beispiel aus dem Beschluss zu Vismodegib, wo eine Aufbereitung der Daten zum objektiven Ansprechen zu Vismodegib vorliegt.

Deswegen meine Frage, warum Sie die Daten nicht so aufbereitet haben, dass ein Vergleich zu Vismodegib möglich ist, nämlich genau in der ähnlichen Art und Weise, weil wir eben nun einmal nicht einfach nur uns die Daten zu Sonidegib angucken, sondern tatsächlich einen Vergleich machen wollen zwischen Vismodegib und Sonidegib, um Aussagen zum Zusatznutzen machen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Dr. Müller (Sun):** Ja, ich stimme zu, wir haben einen Vergleich zwischen Sonidegib und Vismodegib im Dossier auf Basis der RECIST-Kriterien, da die RECIST-Kriterien, wie sie bei Vismodegib benutzt wurden, am Anfang der Studie auch im Sonidegib-Protokoll standen. Es wurden allerdings relativ rasch dann diese modifizierten RECIST-Kriterien in Rücksprache mit der FDA eingeführt und diese modifizierten RECIST-Kriterien, wie Sie gesagt haben, die kombinieren verschiedene Assessments. Wir haben es hier statt mit einer eindimensionalen mit einer zweidimensionalen fotografischen Bewertung zu tun. Das Ansprechen bei den 40 von 41 Patienten, da ist es aber nicht so, dass da nur auf Basis des Fotos entschieden wurde, sondern da gibt es diese Matrix, dieses Flow Chart, das wir auch in der Stellungnahme eingereicht haben, das ganz deutlich zeigt, wie eine Entscheidung getroffen wird. Und wir können in diesen Patienten zeigen, dass die Entscheidung letztendlich auf Basis des Fotos getroffen wurde, aber natürlich die anderen Kriterien des MRT und der Histologie genauso eingeflossen sind. Wie es auch in den klinischen Publikationen vermerkt ist, sind diese mRECIST-Kriterien deutlich stringenter. Das heißt, Sie brauchen statt einer negativen mindestens zwei negative Histologien, Sie brauchen zusätzlich ein MRT, der Tumor wird statt eindimensional im RECIST zweidimensional im mRECIST bewertet, und trotzdem zeigen wir auch in diesem Datensatz robuste Ergebnisse beim Ansprechen und haben das Ganze durch Sensitivitätsanalysen in der Stellungnahme nachgereicht und sehen auf Basis dieser Gesamtschau wie auch der Ergebnisse, die wir zur Einzelnachverfolgung nachgereicht haben, die Patientenrelevanz dieses Endpunkts als absolut gegeben und verifiziert an.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das war aber nicht meine Frage. Meine Frage war, warum Sie die Daten nicht so aufbereitet haben, dass sie anhand der Daten, die es zu Vismodegib gibt, die natürlich anders sind, weil die anders aufbereitet waren, weil es anders operationalisiert war in der ERIVANCE-Studie, die einen direkten Vergleich der Daten erlauben auf Basis dieser beiden einarmigen Studien, also tatsächlich die Daten so gegenüberzustellen, dass man direkt das anhand der Operationalisierung, wie es halt für Vismodegib im Beschluss gemacht worden ist, auch zuordnen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** Der erste Punkt ist: Wir haben im Dossier im Modul 4 ja die Ergebnisse fürs ORR, für CR, PR etc. dargestellt, so wie es bei Vismodegib auch dargestellt ist. Wir haben in der Tat nicht die Stellungnahme von Roche Pharma für Vismodegib, wir haben nicht die Anhänge, die zur Stellungnahme da waren, denn die zusammenfassende Dokumentation ist nicht da; von daher haben wir diese Daten doch gar nicht, oder irre ich mich da?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es gibt zum einen das Addendum zu unserer letzten Bewertung zu Vismodegib vom IQWiG und es gibt den Beschluss des G-BA, wo die Daten aufbereitet stehen. Also, das sind natürlich keine individuellen Patientendaten, aber es ist eine Aufbereitung der Daten, anhand derer man beurteilen kann, bei wie vielen Patienten zum Beispiel die Läsionen komplett zurückgegangen sind und die Ulzerationen zurückgegangen sind, bei wie vielen das teilweise der Fall war. Diese Aufbereitung wäre doch anhand der Daten, die Sie haben, möglich gewesen, oder nicht?

**Herr Dr. Schwenke (Sun):** Was wir schon versucht haben, ist, die Daten entsprechend aufzubereiten. Es ist in der Tat so, dass bei der ERIVANCE-Studie die meisten Patienten genau eine Läsion hatten und für diese eine Läsion dann die Daten so aufzubereiten, dass es auf Patientenebene relativ einfach darzustellen ist, ist relativ einfach, in der Tat. In der BOLT-Studie hatten die meisten Patienten zwei oder mehr Läsionen, das heißt, man müsste dann pro Läsion gucken, dann noch mal evaluieren, wie es über die Läsionen aussieht, um dann zu einer Gesamtbetrachtung zu kommen. Das ist, aus unserer Sicht zumindest genau das, was der Prüfarzt und was das Independent Board gemacht hat: Wir haben eben dargestellt, dass bei 40 von 41 Respondern die Response auf Basis der Fotografie basiert. Ja, ich stimme zu, das ist ein Composite Endpoint, ein kombinierter Endpunkt, aber alle Komponenten, die bei der Fotografie eine Rolle spielen, sind Dinge, die der Patient im Spiegel sieht. Sei es der Durchmesser der Läsionen, sei es die Ulzeration, sei es, – was war die dritte Komponente? – neue Läsionen. Das sieht der Patient im Spiegel, das heißt meiner Ansicht nach – ich bin da aber medizinischer Laie sicherlich – das wäre patientenrelevant. Das heißt, ich als Patient kann sehen, ob da etwas passiert, und das ist genau auch die Basis, die das IAC und auch der Prüfarzt verwendet haben, um zur Bewertung zu kommen, ob es eine Complete Response ist oder ob es Partial Response ist. Von daher ist die Fotografie aus unserer Sicht per se schon einmal mit allen seinen Komponenten, die dazu beitragen, patientenrelevant; das heißt die Bewertung an sich ist patientenrelevant.

Die Daten, die wir zur Verfügung gestellt haben, sind eben die Daten, die wir haben. Was auf patientenindividueller Ebene an Daten zusammengeführt wurde von Roche, wissen wir natürlich nicht. Aber wir denken, dass das, was wir jetzt in der Stellungnahme nachgeliefert haben, in der Tat beschreibt, dass die Response bei eben 40 von den 41 Patienten mit Response ganz klar patientenrelevant erhoben ist, dass wir aber auf der anderen Seite insgesamt in der Wirksamkeit eben zeigen, dass es nicht unterlegen ist, insbesondere auch, was das Gesamtüberleben angeht, aber dass wir ja den Hauptteil des Zusatznutzens auf der Safety, also auf der Sicherheit basieren, auf den unerwünschten Ereignissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Keine Nachfrage, nur ein kurzes Statement noch, weil, wie gesagt, Sie doch zugegeben haben, dass es ein Composite Endpoint, also ein kombinierter Endpunkt, ist, und dass es eigentlich übliche Praxis ist, bei einem kombinierten Endpunkt die einzelnen Komponenten darzustellen, um halt anhand der Einzelkomponenten eine Beurteilung des Composite Endpoints vornehmen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte gern noch einen anderen Punkt ansprechen, und zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da war nämlich auch Bezug auf den zweiten Beschluss zu Vismodegib, den wir 2016 gefällt haben; die Tragenden Gründe sind relativ ausführlich. Vielleicht noch mal an die Adresse des pU gerichtet: Da wurde ja eine Entscheidung gefällt unter der Annahme, dass es keine Spontanremissionen gibt. Ich zitiere noch mal: „Die Wirksamkeit von Best Supportive Care – damals die alleinige zVT – auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte aus Literatur und Sicht klinischer Experten für spontane Remissionen als nicht vorhanden festgesetzt.“ Und: „Eine Steigerung des objektiven Ansprechens – Herr Vervölgyi hat gerade darauf Bezug genommen – unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert.“ Also, der BSC-Effekt wurde auf Null gesetzt. Nun meine Frage an die DGHO oder auch an Sie, Herr Professor Weichenthal, die in der Stellungnahme darauf hingewiesen haben, dass Sie eigentlich Vismodegib als geeigneten Comparator sehen, das wurde auch die ganze Zeit hier diskutiert; auch der pU

hat sich für Vismodegib entschieden. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen zu dem Stellenwert von Vismodegib und BSC in dieser Indikation allgemein und in dieser Indikation, wenn eine Entscheidung für eine systemische Therapie gefallen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten darauf hingewiesen, dass nach unserer Meinung und auch nach Rückmeldung aller, mit denen man spricht, es geht zweistufig; die Grundfrage: Hat der Patient Leidensdruck? Die Patienten werden aufgeklärt über die Nebenwirkungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen, und dann gibt es eine Grundentscheidung: Ist die lokale Therapie ausgeschöpft? Leidet der Patient so, dass er sich auf eine systemische Therapie einlässt? Und dann ist für uns die Entscheidung jetzt Vismodegib oder Sonidegib. Aber die Grundentscheidung ist zuerst folgende: Ist der Patient systemisch therapiepflichtig und therapiebereit? Wenn er das grundsätzlich nicht ist, dann ist Best Supportive Care nicht mehr als Vergleich geeignet, sondern dann wird er grundsätzlich palliativ behandelt, symptomorientiert behandelt, aber nicht mehr in der systemischen medikamentösen Therapie. Deswegen haben wir gesagt: Wenn man sich heute für eine systemische Therapie entscheidet, dann muss man sich entscheiden für eine von den beiden, und dann ist aber die bisher auf dem Markt befindliche bewertete, Vismodegib, auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dann kann man nicht mehr auf null zurückgehen, wenn man die Grundentscheidung hat. Wenn man sich grundsätzlich gegen systemische Therapie entscheidet, dann ist auch Sonidegib nicht die Lösung, weil es auch Nebenwirkungen hat, sondern dann muss man sich eben für symptomorientierte Therapie entscheiden. Und deswegen die klare Festlegung: Nach unserer Meinung ist Vismodegib die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da kann man nicht mehr auf null zurückgehen, wenn man die Grundentscheidung hat. Wenn man sich grundsätzlich gegen systemische Therapie entscheidet, dann ist auch Sonidegib nicht die Lösung, weil es auch Nebenwirkungen hat, sondern dann muss man sich eben für symptomorientierte Therapie entscheiden, und deswegen die klare Festlegung: nach unserer Meinung ist Vismodegib die zweckmäßige Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Ja, es gibt Patienten, die keine Systemtherapie erhalten. Wir haben es hier oftmals mit einer durchaus betagten Klientel zu tun, Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, die vielleicht auch aus anderen Gründen keine sehr hohe Lebenserwartung mehr haben, wo wir durchaus versuchen zu sehen: Wo ist der Patientenwunsch und wo ist die Perspektive dieses Patienten? Aber da ist es eben so, wie Herr Wörmann sagt, das heißt diese Therapieentscheidung gegen eine Systemtherapie beruht in der Regel darauf, dass es andere Umstände gibt, die für diesen Patienten in der Regel charakterisieren, dass er ohnehin nahe dem Ende seines Lebens steht; das ist die typische Situation. In anderen Situationen ist tatsächlich dann die Entscheidung zur Systemtherapie nicht, wenn denn ein Therapiewunsch besteht, ganz sicher nicht mehr in Abwägung zu Best Supportive Care. Bei diesen Patienten, wo wir nicht behandeln, kann ich Ihnen versichern: Es gibt keine Spontanremission.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Müller, Sie hatten sich auch gemeldet.

**Herr Dr. Müller (Sun):** Abschließend dazu. Ich möchte den Ausführungen der beiden Vorredner zustimmen. Wir haben uns ganz pragmatisch an die G-BA-Verfahrensordnung gehalten, die besagt, dass bevorzugt Therapien herangezogen werden sollen als zVT, deren patientenrelevanter Nutzen

durch den G-BA bereits bestätigt wurde, was für Vismodegib zweifelsohne der Fall ist. Und wir halten BSC weder für darstellbar, bewertbar noch quantifizierbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch eine Information nachreichen, die zu Beginn der Anhörung angekommen ist, nämlich die Beobachtungsdauer zur ERIVANCE-Studie; die findet sich in der Publikation Sekulic 2017, wäre also durchaus bei der Erstellung des Dossiers bekannt gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU, wenn Sie es wünschen, noch einmal die Gelegenheit geben, das zusammenzufassen, was jetzt in den letzten 50 Minuten hier diskutiert worden ist. – Herr Dr. Müller bitte.

**Herr Dr. Müller (Sun):** Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank nochmals für die heutige Diskussion. Ich denke, wir haben alle Themen, die hier im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG gekommen sind, neben der Stellungnahme, heute hinreichend adressiert. Ich möchte hierbei nochmals speziell auf den Endpunkt der objektiven Ansprechrate eingehen, dessen Patientenrelevanz wir erneut im Rahmen der Stellungnahme sowie mit den Rohdaten, die wir alle dem G-BA nachgeliefert haben, bestätigt haben, und möchten darüber hinaus hinweisen, dass wir unter Sonidegib eine hohe Robustheit der Ergebnisse selbst unter den weiterentwickelten deutlich härteren mRECIST-Kriterien sehen. Dann haben wir darüber diskutiert, dass die Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren mit einem für Patienten nicht immer einfach zu verkraftenden Nebenwirkungsprofil verbunden ist, haben hier jedoch dargelegt, dass Sonidegib eine signifikant verbesserte Verträglichkeit zu Vismodegib als bisher einzig verfügbare therapeutische Option bietet. Und wir möchten auch nochmals darauf hinweisen, dass für Sonidegib nun auch Lebensqualitätsdaten vorliegen, die bei über 80 Prozent der Patienten von einer gleichbleibenden oder verbesserten Lebensqualität berichten, speziell beim Punkt der Verbesserung der sozialen Funktion, die für diese Patienten mit teils großen ulzerierenden Tumoren von höchstem Maß relevant ist, sich in EORTC QLQ-C30 und Head and Neck 35 in beiden Skalen mindestens 90 Prozent mit gleichbleibendem Niveau oder einer Verbesserung zeigen. Zudem, das Thema der Differenzierung von Sonidegib hatten wir schon angesprochen, bestätigt die Möglichkeit mit der Dosisreduktion per Label auf jeden zweiten Tag ein weiterer Hebel, ein weiterer Vorteil für Ärzte, die es Patienten erlauben können, länger auf dieser Therapie zu bleiben. Wir hoffen daher auf eine positive Entscheidung und bedanken uns nochmals für die Möglichkeit zur Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich in unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir müssen noch ein bisschen weitermachen mit fünf weiteren Anhörungen. Dann schauen wir einmal, wann es irgendwann zu Ende geht. – Dankeschön.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr