

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Vismodegib (Erivedge[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches
metastasiertes Basalzellkarzinom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/laBCC/smBCC...	24
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2021	27
Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2021, lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ^a	29
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2021, metastasiertes Basalzellkarzinom ^a	29
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit laBCC in 2016.....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit smBCC in 2016.....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit laBCC und smBCC in 2016.....	32
Tabelle 3-8: Entwicklung der Zielpopulation laBCC und smBCC im Zeitraum 2016-2021... 32	
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-14: Therapiekosten von Einzelkomponenten einer BSC für laBCC.....	49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	54
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Vismodegib, Prognose für das Jahr 2016	55
Tabelle 3-20: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP 9.1 nach Table 63).....	73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
aBCC	Advanced Basal Cell Carcinoma (fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneiverordnungs-Report
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
BSC	Best Supportive Care
cuSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DOR	Duration of Objective Response (Dauer des objektiven Ansprechens)
DRG	Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
E2	Estradiol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Health Care Provider (medizinisches Fachpersonal)
Hh	Hedgehog
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i. v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Locally advanced Basal Cell Carcinoma (lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IU	International Unit
LH	Luteinisierungshormon
mBCC	Metastatic Basal Cell Carcinoma (metastasiertes Basalzellkarzinom)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NEJM	New England Journal of Medicine
NMSC	Nonmelanoma Skin Cancer (nicht-melanotische Hautkrebsformen)
OATP	Organic Anion-Transporting Polypeptide
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTCH	Patched Homolog
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden (in der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar)

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk-Management-Plan
S2k	S2-Kurzleitlinie
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	Symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma (symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom)
TB	Total Bilirubin (Gesamt-Bilirubin)
TgG	Tragende Gründe
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normal)
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
WCBP	Women of Childbearing Potential
WHO	World Health Organization
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Erivedge[®] (Wirkstoff Vismodegib) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) für Vismodegib vom 06. Februar 2014 wie folgt berücksichtigt (1):

Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC):

Best Supportive Care (BSC), ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie.

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

Best Supportive Care (BSC)

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.

Die berücksichtigte zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach damit dem vorausgegangenen Beratungsverlauf mit dem G-BA und zusätzlichen Abstimmungen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2-5). Im Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 02. Juli 2014 wurde die ZVT nicht erneut thematisiert (6), da es seit der Änderung der Arzneimittelrichtlinie vom 06. Februar 2014 (1) keine relevanten Neuzulassungen gegeben hatte. In den hier vorgelegten Unterlagen zur erneuten Bestimmung der Zusatznutzens von Vismodegib wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie unverändert, wie in der AM-RL festgelegt, übernommen (1).

In den Tragenden Gründen (TgG) zur AM-RL vom 06. Februar 2014 führt der G-BA aus, dass von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen wird und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst wird (7). Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff „Best-Supportive-Care“ subsummiert und aufgeführt. Dieser Vorgehensweise wird seitens der Roche Pharma AG (im Folgenden kurz: ROCHE) in dem hier vorgelegten Dossier entsprochen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand erstmalig am 14. Juni 2012 statt (4). Da sich im Verlauf des Zulassungsverfahrens die Formulierung des Anwendungsgebietes änderte, erbat ROCHE am 29.04.2013 den G-BA erneut um Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (3). Auf der Grundlage des geänderten Anwendungsgebietes und unter ergänzender Berücksichtigung der Auslegung der Indikation für Vismodegib durch das BfArM legte der G-BA die ZVT wie in Abschnitt 3.1.1 benannt fest (2, 3).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Änderung der AM-RL vom 06. Februar 2014 für erwachsene Patienten mit smBSC und Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, bestimmt (1). Die Benennung der ZVT erfolgte aufgrund des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 14. Juni 2012 (Beratungsanforderung 2012-B-017) und weiteren, nachfolgenden Abstimmungen mit dem G-BA und BfArM (2-5). Im Beratungsgespräch vom 02. Juli 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-037) wurde die ZVT daher nicht erneut thematisiert (6). In den hier vorgelegten Unterlagen zur erneuten Bestimmung des Zusatznutzens wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie unverändert aus der Änderung der AM-RL und den Tragenden Gründen vom 06. Februar 2014 übernommen (1, 7).

Gemäß der aktuellen Fachinformation Abschnitt 5.1 sind alle laBCC-Patienten weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet: „[...]...*Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde, oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte), und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war. [...]*“ (8). Ebenso erfüllten alle Patienten der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) die Kriterien „...[...] weder für eine Operation geeignet noch für eine Strahlentherapie geeignet...[...]“ (9). Die Einschätzung, dass Patienten mit laBCC weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet sind, bestätigte auch das BfArM (2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie seitens ROCHE erfolgte unter Berücksichtigung der vom G-BA in der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie für Vismodegib vom 06. Februar 2014 benannten ZVT (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib (6. Februar 2014). Berlin; 2014.
2. Beinlich P, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). AW: Erivedge: Bitte um Stellungnahme zur Auslegung der Indikation (30.07.2013). In: Roche Pharma AG, editor. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 (23. Juli 2012) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Berlin; 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 (4. Juli 2012) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Berlin; 2012.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antwortschreiben vom 09. Juli 2013 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms - Auslegung der Indikation. 2013. p. 2.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-037 (2. Juli 2014) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (02.07.2014). Berlin; 2014.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib (6. Februar 2014). Berlin; 2014.

8. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge[®] 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014814> (aufgerufen am 09.12.2015).
9. Genentech Inc. Clinical Study Report: 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. 2011 06.09.2011. Report No.: CSR SHH4476g.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (BCC, engl. *Basal Cell Carcinoma*) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut. Es stammt histogenetisch von den Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel der Epidermis ab (1). Als Hauptvertreter des so genannten „hellen Hautkrebses“ (ca. 80% der Fälle) zählt es zu den häufigsten Hauttumoren überhaupt (2, 3). Speziell in der kaukasischen Bevölkerung handelt es sich sogar um die am häufigsten auftretende, bösartige Erkrankung der Haut (4, 5) und sie tritt zu 80% im Kopf-Hals-Bereich auf (1, 6). Allgemein sind Männer etwas häufiger als Frauen von einer BCC-Erkrankung betroffen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt derzeit im Fall beider Geschlechter etwa 60 Jahre, und die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an (1). Allerdings kann ein BCC in jedem Alter auftreten und die Zahl der jüngeren Betroffenen steigt tendenziell an (1). Nur in sehr seltenen Fällen führt das BCC auch zum Tod, wenn nämlich durch das Tumorwachstum lebenswichtige Strukturen angegriffen oder zerstört werden (7-12). Sehr selten (in ca. 0,0028 bis 0,55% aller Fälle) bildet ein Basalzellkarzinom auch Metastasen (13). Die im Rahmen der Literaturrecherche zur Epidemiologie des Basalzellkarzinoms gefundenen Publikationen deuten darauf hin, dass die tatsächliche Rate deutlich unter 0,1% liegt (1, 14, 15).

Risikofaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Risiko für BCC einhergehen. Als besondere Risikofaktoren gelten (3, 5, 16, 17):

- intensive Sonnenexposition (UV-Licht) oder auch Bestrahlung/Strahlentherapie,
- Hauttyp: keltischer und nordischer Typ (Typ I und II nach Fitzpatrick (18) z. B. helle oder sonnenempfindliche Haut, blaue Augen, blond, rothaarig, Sommersprossen),
- geographische Lage,
- zunehmendes Alter,
- Kontakt mit chemischen Karzinogenen (Arsen, Teer),
- chronisch-entzündliche Hautveränderungen,
- Immunsuppression,

- genetische Faktoren.

Ätiologie

Körperzellen verfügen über ein vielfältiges Wahrnehmungssystem an der Zelloberfläche, das es ihnen ermöglicht, auf Reize oder Signale aus der Umgebung zu reagieren. Der *Hedgehog* (Hh)-Signalweg ist einer von vielen in diesen Prozess eingebundenen Signaltransduktionswegen, der Wachstum und Differenzierung verschiedener Gewebe während der normalen Embryonalentwicklung steuert. Keimbahnmutationen in den Komponenten des Hh-Signalwegs führen jedoch zu einer Reihe von Entwicklungsstörungen (19, 20). Postembryonal liegt der Signalweg in den meisten Zellen inaktiv vor (21), seine Aktivität beschränkt sich auf wenige Gewebe, wie z. B. Haarfollikel (22). Die abnorme Aktivierung des Hh-Signalwegs, am häufigsten durch Mutationen in dem Zellmembran-assoziierten Rezeptor *Patched* (PTCH, engl. *Patched Homolog*) verursacht, spielt bei der Pathogenese des BCC eine wichtige Rolle (23, 24). Mehr als 90% der BCC weisen eine abnorme Aktivierung der Signalgebung im Hh-Signalweg auf (25-28). Auf der Bedeutung des Hh-Signalweges für die Entstehung des BCC basiert die Annahme, dass ein gezielter Eingriff in den Hh-Signalweg einen neuartigen therapeutischen Ansatz für eine ursächliche Therapie des BCC darstellen könnte (29). Diese Annahme liegt der klinischen Entwicklung von Hh-Signalweg-Inhibitoren zugrunde.

Klinisches Erscheinungsbild

Es gibt mehrere BCC-Subtypen, die nach ihrem klinischen Erscheinungsbild und ihrer Histologie eingeteilt werden (17). Teilweise erscheint das BCC als Knötchen mit Blutgefäßen, geröteten Hautstellen oder schuppig-roten bis weißlich-braunen Flecken. Manchmal sieht es auch wie ein einfaches Muttermal (Naevuszellnaevus) aus.

Die klinische Einteilung unterscheidet fünf verschiedene Haupterscheinungsformen (30):

- nodulär: häufigste Form – anfangs glasige Papel mit Gefäßzeichnung und zum Teil perlschnurartigem Randsaum
- ulzerierend: kann aus nodulärem BCC entstehen (*Ulcus rodens*: zentrale Ulzeration; *Ulcus terebrans*: Ausdehnung auf tieferliegende Strukturen)
- pigmentiert
- oberflächlich: v. a. am Rumpf, teils schuppige und gerötete Flecken und Plaques
- sklerodermiform: weißliche, narbige Plaques

Die Diagnose wird standardmäßig anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt und mittels einer Biopsie mit nachfolgender histologischer (feingeweblicher) Untersuchung abgesichert.

Krankheitsverlauf

Im Allgemeinen zeigt das BCC in seinem natürlichen Verlauf ein langsames Wachstum und ist von seinem Verhalten her als wenig aggressiv einzustufen (4). In der deutschsprachigen Literatur wird das BCC häufig als „semimaligne“ bezeichnet, da es zwar lokal infiltrierend und destruierend wachsen kann, in der Regel jedoch nicht metastasiert (31). In der kaukasischen Bevölkerung liegt das durchschnittliche Risiko, im Laufe des Lebens ein BCC zu entwickeln, bei 30% (1, 5) und es besteht für Patienten mit einem BCC ein erhöhtes Risiko für die Entstehung weiterer BCCs (17). Eine Untersuchung zeigte, dass 25% der Patienten mit einem BCC in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren mindestens ein zusätzliches BCC aufwies (32). Aufgrund der Häufigkeit von Zweitumoren bzw. Rezidivfällen wurde empfohlen, dass in vielen Ländern Europas die Anzahl der jährlich neu registrierten BCC-Fälle mit dem Faktor 1,3 multipliziert werden sollte, um die versorgungsrelevante BCC-Inzidenz besser abzubilden (33). Im Frühstadium ist für die Patienten zunächst eine (zumeist knotige) Hautveränderung, mit oder ohne begleitender Irritation, feststellbar. Des Weiteren kann es aber auch jucken, berührungsempfindlich sein oder bluten (31). In sehr seltenen Fällen kann sich aus diesem Frühstadium aber auch ein laBCC entwickeln. Darüber hinaus hat das BCC grundsätzlich das Potential zur Metastasierung (4, 5).

Therapieoptionen

Aufgrund des bevorzugten Auftretens in der Kopf- und Halsregion (ca. 80%; (1)) kann das BCC im Regelfall frühzeitig erkannt und mit etablierten Standardmethoden, insbesondere durch chirurgische Maßnahmen sehr gut therapiert und in den meisten Fällen geheilt werden (3, 12, 17). Zu den chirurgischen Maßnahmen zählen Kürettage und Kauterisation, Lasertherapie, Kryochirurgie (mit flüssigem Stickstoff), die Operation und die schnittrandkontrollierte Chirurgie (mikrographische Chirurgie/*Mohs micrographic surgery*). Durch eine Operation werden dauerhafte Therapieerfolge bei ca. 95% der BCC-Erkrankungen berichtet (9, 34, 35), bei der schnittrandkontrollierten Chirurgie wird eine anhaltende Heilung bei bis zu ca. 99% der primären Fälle erzielt (34-36). Wichtig ist dabei, dass eine komplette R0-Resektion des Tumors erzielt wird, d. h. dass keinerlei Resttumorzellen *in situ* verbleiben. Weitere Behandlungsmöglichkeiten umfassen die Strahlentherapie, photodynamische Therapie und lokale medikamentöse Behandlung mit Imiquimod oder topischem 5-Fluorouracil (5-FU) (1, 17). In Abhängigkeit von Lokalisation, Größe des Primärtumors, histologischem Typ und gewählter Therapie werden aber auch mehr oder weniger häufig lokale Rezidive beschrieben (37). Engmaschige Nachsorgeuntersuchungen sind vor allem in den ersten drei Jahren nach Ersttherapie anzuraten, da hier das Risiko für Rezidive und Zweitumore am höchsten ist (38). Die Behandlung ist dann (aufgrund vorangegangener Maßnahmen, Veränderungen der Gewebsstruktur, Vernarbungen) erschwert und bisweilen mit etablierten Therapiemethoden nicht bzw. nicht mehr erfolgreich durchführbar. So kann es nach einer Strahlentherapie zum Auftreten von Rezidiven oder Zweitumoren kommen, die äußerst schwer effektiv zu behandeln sind (39).

Fortgeschrittenes BCC

Aufgrund des langsamen Wachstums und der im Regelfall sehr guten operativen Behandelbarkeit kommt es nur äußerst selten und bei einer sehr kleinen Zahl von Patienten zu

einem fortgeschrittenen Stadium. Ein fortgeschrittenes BCC kann sich entwickeln, wenn es nicht bzw. nicht effektiv behandelt oder auch vom Patienten vernachlässigt wird. In der Folge kann ein BCC sehr groß werden und lokal aggressiv sowie invasiv weiterwachsen. Bei einer Oberflächentherapie (z. B. Kürettage, Salben) erfolgt normalerweise keine post-interventionelle histologische Kontrolle, ob der Tumor komplett entfernt wurde. Hier können eventuell vorhandene Reste des Tumorgewebes in der Tiefe unerkannt weiterwachsen und erst spät entdeckt werden (4). Daneben gibt es seltene BCC-Fälle, die von Anfang an ein viel aggressiveres Wachstumsverhalten als normal zeigen und sich sehr schnell vergrößern (1, 9) oder die trotz der standardisierten operativen Behandlung rasch wieder auftreten und sich ausbreiten (4). In diesen Fällen einer fortgeschrittenen Erkrankung kommt es durch die lokale Infiltration in tiefer gelegene Hautregionen (5, 16) zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und/oder Entstellung. Im Weiteren kann es zu erheblicher Morbidität oder sogar zum Tode führen (7, 10-12), wenn z. B. der Tumor durch den knöchernen Schädel in das Gehirn vordringt (1, 9) oder eine Metastasierung eingetreten ist (40). Das Erscheinungsbild eines fortgeschrittenen BCC kann also ein progressiv-destruktives lokales Wachstum des Primär- oder Rezidivtumors (mit möglicher Entstellung) und/oder die Entstehung von Metastasen beinhalten.

Im Rahmen der Studien zu Vismodegib wurde das fortgeschrittene BCC zur Verdeutlichung und besseren Einordnung dieser Erkrankung nach den klinischen Befunden in zwei distinkte Ausprägungen eingeteilt: das lokal fortgeschrittene und das symptomatische metastasierte BCC (laBCC bzw. smBCC). Patienten mit mindestens einer dieser Erkrankungsformen bilden die Zielpopulation für Vismodegib.

Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC)

Das Stadium des laBCC ist erreicht, wenn eine chirurgische Entfernung oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist (siehe Erivedge[®] Fachinformation Abschnitt 5.1) (41). Eine Strahlentherapie wurde entweder bereits erfolglos durchgeführt oder es besteht eine Kontraindikation (z. B. Überschreiten der lokalen Höchstdosen oder Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven und Gefäße). Kontraindikationen zu einer chirurgischen Therapie können aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten bestehen.

Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom (smBCC)

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Patienten mit smBCC haben generell eine Vorgeschichte eines kutanen BCC als Primärtumor und in Folge eine histologisch bestätigte Metastasierung. Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität. Im metastasierten Stadium ist das Basalzellkarzinom entsprechend anderen metastasierten soliden Tumoren einzuordnen: Während in frühen Stadien der Metastasierung Symptome zunächst fehlen können, d. h. die Metastasierung das Allgemeinbefinden des Patienten nicht einschränkt, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung begleitend zum Metastasenwachstum unweigerlich entsprechende Beschwerden. Diese sind abhängig vom Gesamtausmaß der

Erkrankung (Tumorlast) und zusätzlich von der Lokalisation der Metastasen. Die Tumorlast ist oft ausschlaggebend für unspezifische tumorbedingte Beschwerden (sog. B-Symptomatik wie ungewollter Gewichtsverlust, nächtliches starkes Schwitzen oder Fieber), die Lokalisation der Metastasen für spezielle Beschwerden (z. B. Hustenreiz oder Hämoptysen bei Lungenmetastasen oder neuropathische Schmerzen bei neuraler Infiltration). Allgemein wird das Risiko der Entstehung von Metastasen bei einem BCC als extrem selten und unüblich gesehen (16, 42, 43). Das Risiko einer Metastasierung steigt typischerweise in Folge großer Primärtumoren mit langem zeitlichen Verlauf, aggressivem histologischen Typus oder behandlungsresistenten Rezidiven (4, 40, 44). Weitere Risikofaktoren sind die Lokalisation des primären BCC und ein perivaskulärer Befall (45).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Darstellung der therapeutischen Situation der Patienten mit laBCC und smBCC im vorliegenden neuen Dossier wurde die Gültigkeit und Aktualität der im ersten Dossier als relevant identifizierten Leitlinien im Jahr 2015 erneut geprüft. Anschließend wurden die identifizierten aktuellen Leitlinien nach Angaben und Therapieempfehlungen zum laBCC und smBCC durchsucht. Nachfolgend werden die derzeit gültigen Versionen der als relevant identifizierten Leitlinien zusammengefasst:

Kurzleitlinie S2k Basalzellkarzinom der Haut (1)

- **laBCC:** In der derzeit gültigen Version der S2-Kurzleitlinie (S2k) zum Basalzellkarzinom der Haut von Dezember 2013 wird ein inoperables BCC erwähnt. Die Leitlinie empfiehlt die Erstellung eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes und i. d. R. die Durchführung einer Strahlentherapie. Bei therapierefraktärer Situation oder Kontraindikationen für eine Strahlentherapie kann eine Therapie mit einem *Hedgehog*-Inhibitor angeboten werden.
- **smBCC:** In der derzeit gültigen Version der S2-Kurzleitlinie (S2k) zum Basalzellkarzinom vom Dezember 2013 wird ein metastasiertes BCC erwähnt. Auch hier empfiehlt die Leitlinie die Erstellung eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes unter Berücksichtigung einer systemischen Therapie mit einem *Hedgehog*-Inhibitor. Die Möglichkeit einer Chemotherapie mit z. B. Cisplatin oder 5-FU, die in der früheren Version der Leitlinie noch beschrieben wird (8), wird nicht mehr erwähnt. Eine Mutationstestung wird als nicht notwendig erachtet, da nahezu alle spontan oder auch hereditär (beim Gorlin-Goltz-Syndrom) auftretenden Basalzellkarzinome eine therapierelevante Mutation aufweisen.

Leitlinie des European Dermatology Forum (46)

In der derzeit gültigen Leitlinie des *European Dermatology Forum* (EDF), die auf den Leitlinien der *British Association of Dermatologists* von 2006 und 2008 (47, 48) sowie der Leitlinie der französischen dermatologischen Gesellschaft beruht (35), werden für Patienten mit laBCC und smBCC folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- **laBCC:** In der Leitlinie werden das lokal fortgeschrittene (*uncontrolled local disease/locally advanced*) BCC und tief invasive (*deeply invasive*), lebensbedrohliche Tumore benannt. Eine Standardtherapie für laBCC existiert nicht, ferner existiert für den Einsatz von Chemotherapie bei laBCC nur anekdotische Evidenz.
- **smBCC:** In der Leitlinie wird festgestellt, dass auch für metastasiertes BCC keine Standardtherapie existiert. Es gibt Hinweise, dass platin-basierte Chemotherapie wirksam ist, allerdings besteht hierfür nur anekdotische Evidenz.

Die Empfehlungsstärke der Leitlinie für Chemotherapie bei fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC, engl. *advanced Basal Cell Carcinoma*), d. h. laBCC und smBCC ist nur drittrangig (C). Mit erstrangiger Empfehlungsstärke (A) wird auf tumorspezifische und pathogenese-basierende synthetische Hh-Signalweg Hemmstoff- Therapien verwiesen.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016 (49)

- **laBCC:** In dieser Leitlinie wird eine fortgeschrittene bzw. ausgebreitete Erkrankung (*Extensive Disease*: Involvierung von tief gelegenen Strukturen wie Knochen oder perineurale Beteiligung) beschrieben und bei sog. Hochrisiko-BCC, bei denen sowohl eine Operation als auch Bestrahlung kontraindiziert sind, auf die Teilnahme an klinischen Studien im Allgemeinen oder Vismodegib im Speziellen verwiesen. Bezüglich der Chemotherapie wird auf wenige Fallberichte verwiesen. Die Kombination einer Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin wird in der aktuellen Version nicht mehr als Option aufgeführt.
- **smBCC:** Bei Metastasen ist eine systemische Therapie angezeigt und es wird auf die Teilnahme an klinischen Studien im Allgemeinen oder Vismodegib im Speziellen verwiesen. Auch hier wird in der aktuellen Version der Leitlinie der Hinweis, dass Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie eine Option darstellt, nicht mehr erwähnt, da in der Literatur nur wenige Fallberichte existieren.
- Vismodegib wird als das erste Medikament seiner Klasse (Hh-Inhibitor) beschrieben, das für Patienten mit fortgeschrittenem BCC eine weitere Behandlungsoption darstellt.

Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) a guide to clinical management in Australia. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008 (50)

In der derzeit gültigen, australischen Leitlinie von November 2008 wird:

- laBCC als ein fortgeschrittenes (*advanced; locally advanced*; T1: max. 2 cm, bis T4: stark invasiv, Muskel, Knorpel oder Knochen betroffen) Karzinom beschrieben. Abgesehen von Standardtherapieoptionen werden keine Therapien oder sonstigen Maßnahmen zur Behandlung von laBCC erwähnt. Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie (Cisplatin- oder Carboplatin-basiert) wird selten bei Behandlung von laBCC erwähnt.
- smBCC nicht explizit erwähnt und darauf hingewiesen, dass bei Behandlung eines metastasierten Basalzellkarzinoms (mBCC) in seltenen Fällen eine systemische Chemotherapie (Cisplatin- oder Carboplatin-basiert) zur Anwendung kommt. Bei diesen Fällen kann Chemotherapie ein Ansprechen bewirken und zur Kontrolle der Symptome eingesetzt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den vorgestellten aktuellen Leitlinien die zielgerichtete Therapie mit Hh-Inhibitoren zur Behandlung fortgeschrittener Fälle des BCC (laBCC und smBCC) in die Therapieempfehlungen Eingang gefunden hat. Die australische Leitlinie liegt derzeit in der Version von 2008 vor und kann dementsprechend noch keine Empfehlungen zu den Hh-Inhibitoren enthalten. Des Weiteren wurde die zuvor uneinheitlich beschriebene Definition des Krankheitsbildes des laBCC, wie sie das Indikationsgebiet für Vismodegib vorsieht, in die aktuellen Leitlinien aufgenommen.

Auch ist festzustellen, dass mit der Entwicklung eines weiteren Hh-Inhibitors Sonidegib in den vergangenen Jahren der hohe therapeutische Bedarf in der zielgerichteten Behandlung des fortgeschrittenen BCC zusätzlich verdeutlicht wird.

Bei Patienten mit laBCC treten bei fortschreitendem Wachstum Hautdefekte, deformierende und entstellende Gewebeverluste, Beeinträchtigungen der Sinnesorgane mit Ulzerationen, Blutungen und Schmerzen auf (16, 31, 51). Da für diese Patienten bis auf die Hh-Inhibitoren bislang keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten existieren, beschränken sich die weiteren zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten auf supportive Maßnahmen. Bei diesen Patienten ist die Wundversorgung entscheidend und mit einem Risiko für bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis und Anämie behaftet. Die Lebensqualität sowie der psychosoziale Status der Patienten werden progredient beeinträchtigt. Da das BCC hauptsächlich im Gesichts- bzw. Kopfbereich lokalisiert ist, besteht die Gefahr einer sozialen Stigmatisierung der Patienten. Bei ungehindertem Wachstum kann sich ein laBCC bis zur Schädelbasis und in lebenswichtige Organe wie Hirn/Hirnhaut oder das Rückenmark ausbreiten und so zum Tode führen (1, 52, 53). Für die von laBCC betroffenen Patienten besteht damit ein hoher therapeutischer Bedarf, da sich die neben den Hh-Inhibitoren momentan zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten auf die sachgerechte Wundbehandlung und allgemein-supportive Maßnahmen beschränken. Da eine umfangreiche bibliografische Literaturrecherche und eine seitens ROCHE in Auftrag gegebene ergänzende Befragung von deutschen Hautkrebszentren zu keinen Hinweisen auf Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC führten (54, 55), besteht für die betroffenen Patienten ohne neue Therapieoptionen keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit. In Fällen, bei denen

Patienten bereits größere Operationen hinter sich hatten und erneut ein Rezidiv erleiden, stellt auch der Patient selbst einen wichtigen Faktor bei der Wahl der weiteren Therapie dar. So gibt es Patienten, die aus verschiedenen Gründen eine bestimmte Therapie ablehnen, auch aus Furcht vor (erneuten) großen Operationen und ihren Folgen (31, 56). Andere Patienten wollen bei einer Operation keine „Verstümmelung“ erfahren (Entfernung von Muskeln oder Knochen) (51). Das Selbstbestimmungsrecht von Patienten ist daher bei der Therapieentscheidung ebenfalls zu berücksichtigen (57).

Bei Patienten mit smBCC beträgt das mediane Überleben nach der Diagnose von Fernmetastasen und Behandlung mit BSC zwischen 8 und 14 Monaten (4, 44, 58-61). Für die Therapie der sehr seltenen Indikation smBCC stehen ebenfalls, mit Ausnahme von Vismodegib, keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien zur Verfügung. Eine chirurgische Therapie ist wegen des multiplen Auftretens von Metastasen nicht angezeigt, ferner existiert keine für diese Indikation zugelassene systemische antineoplastische Chemotherapie. Ein Konsensus-basiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht¹. Der Einsatz von systemischer Chemotherapie wird zwar gelegentlich erwähnt, für deren Wirksamkeit existieren aber nur sehr vereinzelte Hinweise und diese folgen keinem standardisierten Vorgehen. Für die von smBCC betroffenen Patienten besteht deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf. Da sich in der Literatur auch keine Hinweise auf Spontanremissionen bei smBCC finden (55, 62), besteht für diese Menschen ohne neue Therapieoptionen keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vismodegib

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen, dass bei Patienten mit der seltenen Indikation laBCC und der sehr seltenen Indikation smBCC ein unbefriedigter therapeutischer Bedarf von erheblichem Ausmaß besteht. Diesen Patienten stehen nach dem derzeitigen Stand der Medizin neben den Hh-Inhibitoren nur noch supportive Maßnahmen zur Verfügung, jedoch keine weitere Therapie, die das Potential besitzt, eine Besserung oder Heilung der Erkrankung herbeizuführen.

Mit Vismodegib steht für die Patienten mit laBCC und smBCC nun erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, welches eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ermöglicht - „[...] *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.*“ (63).

Vismodegib erzielte bereits in einer Phase I-Studie beindruckende Resultate bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC (64). In der pivotalen einarmigen Phase II-Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurde Vismodegib hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von fortgeschrittenem BCC, spezifiziert als laBCC oder smBCC, klinisch

¹ In den systematisch recherchierten Leitlinien finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie (Quellen: Cancer Council Australia 2008, Takatelli et al. 2011, NCCN Guidelines 2012, Hauschild et al. 2013). Die australische Leitlinie besagt: *'Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases.'* (Quelle: Cancer Council Australia 2008). Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht.

untersucht (65). Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR, engl. *Objective Response Rate*), unterstützt durch Messungen zur Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, engl. *Duration of Objective Response*), zum progressionsfreien Überleben (PFS, engl. *Progression-Free Survival*), zur Lebensqualität (QoL, engl. *Quality of Life*) und dem Gesamtüberleben (OS, engl. *Overall Survival*) als sekundäre Endpunkte. Das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen und die durch Vismodegib anhand der ORR demonstrierte klinisch bedeutsame Tumorreduktion veranlasste sowohl die *Food and Drug Administration* (FDA) als auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (engl. *European Medicines Agency*), Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase II-Studie die Zulassung zu erteilen (66, 67).

In den Indikationen laBCC und smBCC konnte für Vismodegib deutlich gezeigt werden, dass es den bestehenden *'unmet medical need'* der betroffenen Patienten decken kann (63-65). Durch Therapie mit Vismodegib kann die Erkrankung nicht nur zum Stillstand gebracht werden, sondern es kann auch das komplette Verschwinden des Tumors bewirkt werden. Mit Vismodegib eröffnete sich den Patienten erstmals die Möglichkeit, effektiv gegen ihre Krankheit vorzugehen. Patienten, die z. B. aus Angst vor großen Operationen keine ärztliche Betreuung gesucht haben (56), erhalten eine Option. Darüber hinaus kann durch den Tumorrückgang dessen Begleitsymptomatik, z. B. Blutungen, Anämie und Infektionen, gelindert werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz und Inzidenz auf Grundlage der existierenden Daten

BCC im Allgemeinen

Die Erhebung von belastbaren Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des BCC ist aufgrund einer lückenhaften Erfassung dieser Erkrankung erschwert. So wird in der internationalen Gesundheitsberichterstattung das BCC üblicherweise nicht gesondert, sondern nur im Rahmen der nicht-melanotischen Hautkrebsformen (NMSC, engl. *Nonmelanoma Skin Cancer*; ICD-10 C44) zusammen mit anderen Formen des sogenannten „hellen Hautkrebses“ wie dem Plattenepithelkarzinom (SCC, engl. *Squamous Cell Carcinoma*) erfasst. In der neuesten Publikation des Robert Koch-Institutes zur Verbreitung der Krebserkrankungen in Deutschland heißt es: „Wie international üblich, wird der Hautkrebs, mit Ausnahme des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43), nicht berücksichtigt.“ (68). Deshalb liegen zur

Häufigkeit des BCC in Deutschland nur wenige Informationen vor, und vereinzelt verfügbare Daten weisen große Spannbreiten auf.

In den wenigen epidemiologischen Krebsregistern, die NMSC annähernd vollzählig erfassen, machen diese bis zu 25% aller bösartigen Neubildungen aus (68). Somit stellen die NMSC-Erkrankungen einen der häufigsten malignen Tumoren dar, wobei angenommen werden kann, dass ca. 80% dieser Fälle auf das BCC zurückzuführen sind (67). Der Anteil nicht-melanotischer Hautkrebsformen an allen Krebssterbefällen beträgt jedoch aufgrund ihrer meist problemlosen ambulanten Behandlungsmöglichkeit lediglich 0,25% (68). Das Robert Koch-Institut macht keine offiziellen Angaben zur Inzidenz von BCC und auch zur Prävalenz gibt es keine konkreten Aussagen. Gemäß der Deutschen Krebsgesellschaft erkranken in Deutschland jährlich mindestens 130.000 Menschen neu an einem Basalzellkarzinom (69). Gemäß den Ergebnissen der EPIDERM-Studie dürfte sich die Zahl der aktuell in Deutschland jährlich an hellem Hautkrebs Neuerkrankten auf 250.000 Patienten belaufen (70). Während die exakte Zahl von Patienten mit BCC weiterhin schwierig zu erheben ist, kann man aus den in den genannten und in weiteren Quellen (2, 71, 72) berichteten Zahlen zur Epidemiologie für das BCC eine Inzidenz zwischen 0,07-0,3% für Deutschland schätzen. Die AWMF-Leitlinie gibt eine Inzidenz von 0,17% an (71).

Die versorgungsrelevante Häufigkeit des BCC ist aufgrund der Häufigkeit von Rezidivfällen und Zweitumoren zusätzlich erhöht (29). Gemäß Literaturangaben weisen durchschnittlich ca. 30% der Patienten einen Rezidiv-/Zweitumor auf. Eine aktuelle Veröffentlichung führt aus, dass die Zahlen der neu registrierten BCC-Erkrankungen aufgrund der Häufigkeit von Zweitumoren und Rezidivfällen mit dem Faktor 1,3 multipliziert werden sollten (30).

Die Inzidenz des BCC ist sowohl weltweit als auch in Mitteleuropa steigend (5). Sie hat in den letzten 30 Jahren um das 2- bis 3-fache zugenommen (2). Auch die EPIDERM-Studie verzeichnet einen Anstieg der Inzidenzrate jährlich um fünf bis sieben Prozent (70). Dies reflektiert sowohl den demografischen Wandel als auch ein verändertes Risikoverhalten (UV-Exposition durch Sonnenlicht und Solarien). Das 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebscreening führt durch die Identifikation prävalenter Fälle, welche ohne das Screening unentdeckt geblieben wären oder später entdeckt worden wären, ebenfalls zu einer erhöhten beobachteten Inzidenz. Es ist davon auszugehen, dass der durch das Hautkrebs-Screening verursachte Effekt später wieder abfällt (68).

Allgemein sind Männer etwas häufiger als Frauen von einer Erkrankung mit dem BCC betroffen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt derzeit für beide Geschlechter etwa 60 Jahre und die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter (5). Allerdings kann ein BCC in jedem Alter auftreten und die Zahl der jüngeren Betroffenen steigt tendenziell an(1). Auslösende Faktoren hierfür scheinen ein verändertes Freizeitverhalten und z. B. der Gebrauch von Solarien zu sein (73, 74).

Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC)

Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes, der fehlenden bzw. lückenhaften Erfassung in Krebsregistern und Datenbanken und der bislang uneinheitlichen Definition dieses

Stadiums der Erkrankung sind keine belastbaren Daten oder plausible epidemiologische Schätzungen der Prävalenz/Inzidenz oder der Mortalität verfügbar. Bei einer strukturierten Recherche in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und MEDLINE zur Identifizierung von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa konnte eine relevante Publikation von *Dreier et al.* (2014) identifiziert werden (55). Hierbei handelt es sich um eine monozentrische Studie des Universitäts-Spitals Zürich mit 14.423 Proben von 9.652 BCC-Patienten (14). Ziel der Studie war, Informationen über komplexe BCC-Fälle - insbesondere vor dem Hintergrund der histologischen Subtypen sowie der Behandlungsmöglichkeiten und deren Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung - zu erhalten. 11 Patienten in der Studie hatten ein lokal fortgeschrittenes BCC, das gemäß dem Anwendungsgebiet von Vismodegib weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet war (14). Weitere Quellen zur Epidemiologie des laBCC wurden nicht gefunden. Diese Tatsache liegt auch darin begründet, dass das laBCC in der Literatur bzw. von der Fachwelt wenig beachtet und nicht adressiert wurde. Erst mit der Zulassung von Vismodegib in den USA und Europa wurde das laBCC in neu erschienenen Leitlinien (49) und Empfehlungen verschiedener Krebsgesellschaften (75-77) aufgenommen.

Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom (smBCC)

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität. Im metastasierten Stadium verhält sich das BCC vergleichbar zu anderen soliden Tumoren: Während in frühen Stadien Symptome zunächst fehlen können, d. h. die Metastasierung schränkt das Allgemeinbefinden des Patienten nicht ein, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung unweigerlich Beschwerden (symptomatisches mBCC, smBCC). Für das vorliegende Dossier wird angenommen, dass die Erkrankungshäufigkeit des smBCC über die mBCC-Patientenzahlen geschätzt werden kann. Dieses Vorgehen führt tendenziell zu einer leichten systematischen Überschätzung der smBCC-Patientenzahlen. Für das Ziel des Dokuments ist dies akzeptabel, da die Patientenpopulation keinesfalls unterschätzt wird. Aufgrund dessen werden hier Quellen, die sich auf das mBCC beziehen, auch als valide (gleichmäßig überschätzend) für das smBCC betrachtet.

Auf der Basis verschiedener Beiträge kann der Anteil des sehr seltenen smBCC an der Gesamtheit der BCC-Fälle auf 0,0028%-0,55% geschätzt werden (13). Die im Rahmen der Literaturrecherche gefundenen Publikationen deuten darauf hin, dass die tatsächliche Rate deutlich unter 0,1% liegt (8, 14, 15). Aufgrund der Seltenheit der Metastasierung und der nicht routinemäßigen Erfassung in Krebsregistern und Datenbanken sind nur relativ wenige Daten über die Lebenserwartung dieser Patienten verfügbar. In einer 2014 publizierten Übersichtsarbeit von *McCusker et al.* wird von einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten (95% Konfidenzintervall, 95%-KI [12;35]) bei Patienten mit Fernmetastasen berichtet (78). Hierfür wurden 100 mBCC-Fälle aus den Jahren 1981 bis 2011 analysiert. In weiteren Publikationen beträgt das mediane Überleben von Patienten mit smBCC nach der Diagnose von Fernmetastasen und Behandlung mit BSC zwischen 8 und 14 Monaten (4, 44, 58-61). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt schätzungsweise bei 10% (60, 79).

Eine Übersicht zu ausgewählten Publikationen zur Inzidenz des BCC/smBCC findet sich in der nachfolgenden Tabelle 3-1.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für die seltene und bisher nicht einheitlich definierte Patientengruppe mit laBCC keinerlei bevölkerungsstatistische Erhebungen vorliegen und auch für das noch seltenere smBCC in der Literatur nur wenige und über einen großen Zeitraum gestreute Angaben existieren. Es gibt somit für beide Patientengruppen keine belastbaren Zahlen zu Schätzungen von Prävalenz und Inzidenz.

Tabelle 3-1: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/laBCC/smBCC

Erkrankung	Spezifikation	Angabe zur Häufigkeit	Quelle
BCC	Inzidenzrate	0,07-0,3%	(2, 71, 72)
BCC	Verlauf Inzidenz	Jährliche Zunahme um 5-7%	(70)
laBCC	% aller BCC-Fälle	0,1139%	(14)
smBCC	% aller BCC-Fälle	0,0028-0,55%	(13)
Spezifischere Maßzahlen der Inzidenz			
BCC	Verteilung zw. Geschlechtern	Männer etwas häufiger als Frauen betroffen	(1)
BCC	Durchschnittliches Erkrankungsalter	60 Jahre	(1)
BCC	Altersabhängigkeit	Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter	(1)
smBCC	Überlebenszeit	8-24 Monate	(4, 44, 58-61)
smBCC	5-Jahres Überlebenszeit	ca. 10%	(60, 79)

Epidemiologisches Modell zur Berechnung der Patientenzahlen für laBCC und smBCC in Deutschland

In Ermangelung verlässlicher epidemiologischer Maßzahlen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des laBCC und smBCC in Deutschland hat die Roche Pharma AG ein epidemiologisches Modell erstellt, um die Zielpopulation von Vismodegib bei lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom abschätzen zu können. Das nachfolgend beschriebene Modell basiert auf Registerdaten und klinischen Daten aus den im Rahmen der Literaturrecherche gefundenen Publikationen und umfasst folgende Schritte:

1. Berechnung der Anzahl an Patienten mit Basalzellkarzinom in Deutschland
2. Schätzung der Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom
3. Schätzung der Patientenpopulation mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
4. Extrapolation der Daten bis 2021

5. Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheit

1. Berechnung der Anzahl Basalzellkarzinom-Patienten in Deutschland

Zur Schätzung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Vismodegib wurde ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell erstellt. Prävalenz- und Mortalitätsdaten konnten hierfür mangels Verfügbarkeit nicht verwendet werden. Eine Schätzung und Prognose der Inzidenz des BCC hingegen wurde durch eine Untersuchung des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH (BIPS) in Bremen ermöglicht, die durch ROCHE in Auftrag gegeben worden war (80). Dieses Vorgehen entspricht der Herangehensweise des ersten Vismodegib-Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 31.07.2013. Die Studie des BIPS wurde im Jahr 2015 aktualisiert (81). Daten zur Häufigkeit des BCC konnten nach Anfragen des BIPS aus insgesamt 15 Landeskrebsregistern erhoben werden. Die Auswertung wurde auf die Diagnosejahre 2003 bis 2012 eingegrenzt, um die zeitliche Inzidenzentwicklung der Basalzellkarzinome sicher von der Aufbauphase einiger Krebsregister abgrenzen zu können und um die Anzahl der zu Grunde liegenden Diagnosejahre für jedes Krebsregister möglichst einheitlich zu halten.

In die Analysen des BIPS wurden nur die Landeskrebsregisterdaten eingeschlossen, für welche eine hohe Vollzähligkeit der Erfassung angenommen werden konnte. Die Einschätzung der Vollzähligkeit erfolgte in Anlehnung an die Schätzmethode für nicht-melanotische Hauttumoren des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut in Berlin (82). Eingeschlossen wurden die Daten von Registern, deren altersstandardisierte Inzidenzrate in den letzten beiden Jahren um weniger als 25% vom Bundesland mit der höchsten erfassten Inzidenz abweicht (81, 83). Basierend auf diesen Einschlusskriterien wurden Daten aus insgesamt sieben Landeskrebsregistern in die Analyse eingeschlossen. Dieser gepoolte Datensatz stellte mit einer Bezugsbevölkerung von 26,08 Millionen einen Anteil von 32% der bundesdeutschen Bevölkerung dar.

Zur Berechnung altersgruppenspezifischer Inzidenzraten für das BCC in den Jahren 2003-2012 wurden die aus den Krebsregisterdaten ermittelten Fallzahlen durch die entsprechenden Bevölkerungszahlen der Studienregion dividiert.

Die Prognose der Inzidenzentwicklung des BCC ist aufgrund der Einführung des Hautkrebs-screenings in Deutschland im Jahr 2008 mit großer Unsicherheit behaftet. Frühere Screening-Programme bewirkten typischerweise, durch die verbesserte Detektion der Erkrankung, einen scheinbaren Anstieg der Inzidenz zu Beginn des Früherkennungsprogramms und später wieder einen Rückgang der Erkrankungszahlen auf das Ausgangsniveau (84). Die Annahme eines linearen Trends zur Vorausberechnung der Inzidenzraten führt deshalb in frühen Phasen des Screening-Programms zu einer starken Überschätzung der prognostizierten Fallzahlen. Um den Einfluss des „Screening-Effekts“ in der Prognose der BCC-Fallzahlen zu berücksichtigen, wurde ein Lin-Log-Modell verwendet.

Die jährliche altersgruppenspezifische Schätzung der bundesweiten BCC-Fallzahlen wurde durch die Multiplikation der prognostizierten Inzidenzraten mit den prognostizierten

Bevölkerungszahlen (85) berechnet. Dies ergab für das Jahr 2016 eine geschätzte Patientenzahl von 162.505, jedoch ohne Berücksichtigung der erfahrungsgemäß hohen Rezidivraten/Zweitumorraten beim BCC. Rezidivfälle/Zweitumore werden in Krebsregistern nicht registriert; in der Literatur werden jedoch Raten von ca. 30% genannt (32, 33). Um die versorgungsrelevante BCC-Inzidenz zu ermitteln wurden deshalb die geschätzten jährlichen altersspezifischen Patientenzahlen mit dem Faktor 1,3 multipliziert (33). Dies ergibt eine geschätzte Gesamthäufigkeit von 211.256 Fällen für das Jahr 2016. Diese Zahl ist deutlich höher als die im ersten Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ermittelte Anzahl von 156.920 für das Jahr 2013 und ergibt sich aus den veränderten Einschlusskriterien durch das BIPS in den zwei Analysen (83).

2. Schätzung der Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom

Zur Schätzung der Häufigkeit des laBCC wurde im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zur Identifizierung von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa eine relevante Quelle (*Dreier et al.* 2014) identifiziert (55). Im Rahmen der Untersuchung von *Dreier et al.* (2014) wurden 11 Patienten identifiziert, die ein lokal fortgeschrittenes BCC aufwiesen, das gemäß dem Anwendungsgebiet von Vismodegib weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet war (14). Diese Definition von laBCC sowie die Zuordnung der Patienten wurden in einer persönlichen Kommunikation mit der Autorin bestätigt (86). Insgesamt wurden 9.652 Patienten im Rahmen der Studie betrachtet. Die Anzahl von 11 laBCC-Patienten entspricht einem Anteil von 0,1139% laBCC-Patienten an allen BCC-Patienten in der Studie (86). Multipliziert man diesen Anteil mit der prognostizierten BCC-Fallzahl für Deutschland, so ergibt dies für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 241 laBCC-Patienten in Deutschland. Diese Zahl wird durch eine Auswertung der Universitäts-Hautklinik Tübingen bestätigt. Hier wurden über 2.500 Patienten aus dem Jahr 2014 ausgewertet. Drei Patienten wurden im Jahr 2014 neu mit laBCC diagnostiziert; dies entspricht einem Anteil von 0,119% (87). Angewendet auf alle BCC-Fälle ergibt sich daraus eine Anzahl an 253 laBCC-Patienten für Deutschland.

3. Schätzung der Patientenpopulation mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Der Anteil der smBCC-Fälle wurde aus der im Rahmen der strukturierten Literaturrecherche gefundenen Quelle *Nguyen-Nielsen et al.* (2015) ermittelt (15). In dieser Studie wurden aus einem Pool von 126.627 BCC-Patienten insgesamt fünf Patienten mit pathologisch bestätigtem mBCC identifiziert. Dies entspricht einem Anteil von 0,0039% smBCC-Patienten an allen BCC-Patienten. Multipliziert man diesen Anteil mit der prognostizierten BCC-Fallzahl für Deutschland, so ergibt sich für das Jahr 2016 eine geschätzte Gesamtzahl von 10 smBCC-Fällen.

4. Extrapolation der Daten bis 2021

Wie unter Punkt 1 beschrieben, wurde zur Prognose der BCC-Fallzahlen ein Lin-Log-Modell verwendet, um den Einfluss des „Screening-Effekts“ in der Prognose der BCC-Fallzahlen zu berücksichtigen. Hierbei wird ein logarithmischer Anstieg der Inzidenz modelliert und

dadurch der möglicherweise nur kurzfristig eintretende Screening-Effekt abgeschwächt. Die jährlichen altersspezifischen Inzidenzraten wurden mittels dieses Modells bis 2021 extrapoliert (siehe Tabelle 3-2). Die Extrapolation der Inzidenzraten bis 2017 erfolgte durch das BIPS und wurde bis einschließlich 2021 durch ROCHE unter Verwendung derselben Modelle weitergeführt. Die extrapolierten Inzidenzraten wurden mit den prognostizierten Bevölkerungszahlen multipliziert (81, 83).

Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2021

Basierend auf beobachteten Daten (2003-2012)										
Jahr	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Jährliche BCC-Inzidenz ^a	82.487	91.078	100.863	105.932	111.066	136.929	147.455	140.577	145.100	145.284
Jährliche BCC-Inzidenz inklusive Rezidiven ^b	107.233	118.402	131.122	137.712	144.386	178.007	191.692	182.750	188.629	188.869
Jährliche Anzahl laBCC Erkrankungen ^{c,**}	123	135	150	157	165	203	219	209	215	216
Jährliche Anzahl smBCC Erkrankungen ^{d,**}	6	6	8	8	8	9	9	9	9	9
Modellierte Daten (für 2013-2021)										
Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	2018*	2019*	2020*	2021*	
Jährliche BCC-Inzidenz ^a	151.643	155.878	159.174	162.505	165.942	169.388	173.106	176.840	180.488	
Jährliche BCC-Inzidenz inklusive Rezidiven ^b	197.136	202.642	206.926	211.256	215.725	220.205	225.038	229.892	234.634	
Jährliche Anzahl laBCC Erkrankungen ^{c,**}	225	231	236	241	246	251	257	262	267	
Jährliche Anzahl smBCC Erkrankungen ^{d,**}	9	9	9	10	10	10	10	10	11	
<p>a: Die Prognose der BCC-Inzidenz erfolgte durch das BIPS, Bremen innerhalb einer von der Roche Pharma AG unterstützten Untersuchung. Die registrierten BCC-Neuerkrankungen aus insgesamt sieben epidemiologischen Landeskrebsregistern aus den Jahren 2003-2012 wurden gesondert nach Altersgruppen durch die Bevölkerungszahlen im Einzugsgebiet der Register dividiert, um die altersgruppenspezifischen BCC-Inzidenzraten zu berechnen. Diese wurden anschließend mittels eines Lin-Log-Modells gefittet und bis zum Jahr 2017 extrapoliert. Die Multiplikation der prognostizierten Inzidenzraten mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen ergab die geschätzten BCC-Patientenzahlen jedoch ohne Berücksichtigung der erfahrungsgemäß hohen Neuerkrankungs- und Rezidivraten (81).</p> <p>b: Um die versorgungsrelevante Inzidenz zu ermitteln wurde entsprechend Literaturangaben eine durchschnittliche Neuerkrankungs-/Rezidivrate von ca. 30% angenommen. Diese wurde zu den angegebenen absoluten Neuerkrankungen hinzugerechnet werden, d.h. die jährliche BCC-Inzidenz wurde mit dem Faktor 1,3 multipliziert (32, 33).</p> <p>c: Der Anteil der Patienten mit laBCC wurde aus der Publikation von Dreier et al. (2014) entnommen und belief sich auf 0,1139% aller BCC-Fälle (14).</p> <p>d: Der Anteil der Patienten mit smBCC wurde aus der Publikation von Nguyen-Nielsen et al. (2015) entnommen und belief sich auf 0,0039% (15).</p> <p>*Die Fallzahlen für die Jahre 2018-2021 basieren auf einer Extrapolation durch Roche. Dabei wurden die Inzidenzraten von 2018 bis 2021 analog zum Vorgehen des BIPS für die Jahre 2013 bis 2017 mittels Lin-Log-Modell extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen multipliziert (81).</p> <p>** Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden alle Werte mit den exakten Zahlen.</p>										

5. Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheit

Bei der Berechnung der Zielpopulation ergaben sich Unsicherheiten. Diesen wurde durch verschiedene Modellszenarien Rechnung getragen.

Wie oben beschrieben, ist die Prognose der Inzidenzentwicklung des BCC aufgrund der Einführung des Hautkrebsscreenings in Deutschland im Jahr 2008 mit großer Unsicherheit behaftet, da es zunächst zu einem Anstieg der Inzidenz kommen könnte und später wieder zu einem Rückgang der Erkrankungszahlen auf das Ausgangsniveau. Um diese Unsicherheit abzubilden, wurde der plausibelste Wert mittels Lin-Log-Modell ermittelt. Die Annahme eines linearen Trends zur Vorausberechnung der Inzidenzraten führt in frühen Phasen des Screening-Programms zu einer starken Überschätzung der prognostizierten Fallzahlen. Um die obere Grenze der Patientenzahlen zu ermitteln, wurden daher die BCC-Inzidenzen mit einem linearen Modell extrapoliert. Bei Verwendung des linearen Modells ergaben sich für das Jahr 2016 insgesamt 246.942 geschätzte BCC-Erkrankungen (anstelle von 211.256 bei Verwendung des Lin-Log-Modells).

laBCC

Zur Ermittlung der oberen Grenze der laBCC-Patientenzahlen wurden die mit dem linearen Modell geschätzten BCC-Patientenzahlen (211.256) mit dem Anteil von 0,1139% aus der Publikation von *Dreier et al.* (2014) multipliziert. So ergibt sich eine obere Grenze von 282 laBCC-Patienten für das Jahr 2016.

Zur Berechnung der Untergrenze wurde die Differenz aus der Obergrenze und dem plausibelsten Wert gebildet und vom plausibelsten Wert abgezogen. Die Untergrenze wurde also symmetrisch mit der gleichen Differenz wie zwischen plausibelstem Wert und Obergrenze gewählt und ergibt somit für das Jahr 2016 eine untere Grenze von 200 laBCC-Patienten für Deutschland.

Aus den unterschiedlichen Modellszenarien ergibt sich für das Jahr 2016 eine untere und obere Grenze von 200-282 laBCC-Patienten in Deutschland. Da jedoch die lineare Extrapolation der Inzidenzraten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt und die Daten der Publikation von *Dreier et al.* (2014) kombiniert mit den mittels Lin-Log-Modell prognostizierten Patientenzahlen den robustesten Schätzwert ergeben, stellt die Schätzung von 241 laBCC-Fällen in Deutschland für das Jahr 2016 den plausibelsten Wert dar.

smBCC

Zur Schätzung der Patientenpopulation mit smBCC konnte lediglich eine weitere unverzerrte Quelle identifiziert werden – die Daten des BIPS (81). Zur Berechnung der Obergrenze wurden die Daten des BIPS herangezogen. Im Rahmen der Untersuchung des BIPS wurden 148 Patienten identifiziert, die ein metastasiertes BCC aufwiesen. Im Gegensatz zu der Auswertung des dänischen nationalen Registers (*Nguyen-Nielsen et al.* [2015]) (15) fand keine Überprüfung statt, inwieweit die als mBCC kodierten Fälle tatsächlich ein pathologisch bestätigtes mBCC aufwiesen. Der Wert führt also tendenziell zu einer Überschätzung. Insgesamt wurden in der Studie 350.405 BCC-Patienten betrachtet. Dies entspricht einem Anteil von 0,042% smBCC-Fällen an allen BCC-Fällen in der Studie. Der so ermittelte Anteil wurde mit den mittels Lin-Log-Modell geschätzten Patientenzahlen (211.256 BCC-Patienten im Jahr 2016) multipliziert. Dies ergibt eine obere Grenze von 90 smBCC-Patienten für das Jahr 2016.

In Ermangelung einer weiteren belastbaren Quelle zur Ermittlung der smBCC-Patientenzahlen wurde auf die Bildung einer Untergrenze verzichtet. Die Untergrenze entspricht daher dem plausibelsten Wert.

Aus den unterschiedlichen Modellszenarien ergab sich für das Jahr 2016 eine untere und obere Grenze von 10-90 smBCC-Patienten in Deutschland. Da die Publikation von *Nguyen-Nielsen et al.* (2015) die valideste Quelle zur Schätzung der smBCC-Fälle ist (15), stellt der Wert von 10 smBCC-Fällen in Deutschland für das Jahr 2016 den plausibelsten Wert dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der steigenden BCC-Inzidenzraten ist mit einem Anstieg der Fallzahlen in den nächsten Jahren zu rechnen. Eine Prognose der BCC-Fallzahlen bis zum Jahr 2017 wurde von Seiten des BIPS durchgeführt und durch ROCHE unter Verwendung derselben Modelle bis zum Kalenderjahr 2021 ergänzt (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) (81, 83).

Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2021, lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom^a

2016	2017	2018	2019	2020	2021
241 (200-282)	246 (197-295)	251 (194-308)	257 (192-322)	262 (188-336)	267 (185-351)

^aDargestellt ist der plausibelste Wert; in Klammern ist die Unter- und Obergrenze dieser Schätzung auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016-2021, metastasiertes Basalzellkarzinom^a

2016	2017	2018	2019	2020	2021
10 (10-90)	10 (10-92)	10 (10-94)	10 (10-96)	10 (10-98)	11 (11-100)

^aDargestellt ist der plausibelste Wert; in Klammern ist die Unter- und Obergrenze dieser Schätzung auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen (GKV Population) in der Gesamtbevölkerung

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Verbandes der privaten Krankenversicherung waren in Deutschland im Jahr 2015 70,290 Millionen Personen (Stand Juni 2015) gesetzlich krankenversichert und 8,830 Millionen Personen (Stand 2014) privat krankenversichert (88). Aus der ermittelten Anzahl an Personen mit gesetzlicher und privater Krankenversicherung ergibt sich eine Gesamtanzahl von krankenversicherten Personen in Deutschland von 79,120 Millionen Personen, der Anteil gesetzlich krankenversicherter Personen beträgt 88,84%.

Die Gültigkeit der Schätzung für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2014 angenommen. Es wird weiterhin angenommen, dass das ermittelte Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten (11,16%/88,84%) ebenfalls für die ca. 2 Millionen Einwohner in Deutschland gilt, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden.

Anteil GKV versicherte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC)

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit laBCC in 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vismodegib (Erivedge®)	241 (200-282)	215 (178-251)
Quelle: (83) Annahme, dass 89% aller krankenversicherten Personen gesetzlich krankenversichert sind und kein Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsrate zwischen privat und gesetzlich krankenversicherten Personen besteht.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Unter Berücksichtigung von verfügbaren Angaben in deutschen Krebsregistern ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 241 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (siehe Tabelle 3-5). Unter ergänzender Berücksichtigung des ermittelten Anteils

von 89% Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung resultiert ein Anteil von 215 Patienten mit laBCC mit gesetzlicher Krankenversicherung für das Jahr 2016.

Hieraus ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 215 Patienten mit laBCC im Geltungsbereich der GKV, die für eine Behandlung mit Vismodegib in Frage kommen (siehe Tabelle 3-5).

Anteil GKV versicherte Patienten mit symptomatisch metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC)

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit smBCC in 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vismodegib (Erivedge®)	10 (10-90)	9 (9-81)
Quelle: (83) Annahme, dass 89% aller krankenversicherten Personen gesetzlich krankenversichert sind und kein Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsrate zwischen privat und gesetzlich krankenversicherten Personen besteht.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur verfügbaren Angaben ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 10 Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (siehe Tabelle 3-6). Unter ergänzender Berücksichtigung des ermittelten Anteils von 89% Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung resultiert ein Anteil von 9 Patienten mit smBCC mit gesetzlicher Krankenversicherung für das Jahr 2016.

Hieraus ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 9 Patienten mit smBCC im Geltungsbereich der GKV, die für eine Behandlung mit Vismodegib in Frage kommen (siehe Tabelle 3-7).

Zielpopulationen für eine Behandlung mit Vismodegib

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit laBCC und smBCC in 2016

Definition der Zielpopulation für Vismodegib	Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC)	215 (178-251)*
Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom (smBCC)	9 (9-81)*
Quelle: (83)	
* Die Patientenzahlen sind aufgrund neu verfügbarer Evidenz niedriger als die Angaben im ersten Dossier.	

Unter Berücksichtigung von GKV-versicherten Patienten mit laBCC und smBCC ergibt sich eine Gesamt-Zielpopulation von 224 Patienten, die für eine Behandlung mit Vismodegib in Frage kommen. Wie in Abschnitt „5. Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheit“ und in

Tabelle 3-7 dargestellt, ergibt sich eine Unsicherheitspanne für Patienten mit laBCC von 178 bis 251 Patienten und für Patienten mit smBCC von 9 bis 81 Patienten.

Entwicklung der Zielpopulation von 2016 bis 2021

Für Patienten mit laBCC und smBCC wird für den relevanten Beobachtungszeitraum von 2016 bis 2021 die in Tabelle 3-8 dargestellte Entwicklung der Patientenzahlen für eine Behandlung mit Vismodegib angenommen. Der Anteil der Patienten in der GKV wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Zielpopulation laBCC und smBCC im Zeitraum 2016-2021

		2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz Gesamtbevölkerung	laBCC	241 (200-282)	246 (197-295)	251 (194-308)	257 (192-322)	262 (188-336)	267 (185-351)
	smBCC	10 (10-90)	10 (10-92)	10 (10-94)	10 (10-96)	10 (10-98)	11 (11-100)
Anteil GKV Patienten (89%)	laBCC	89%					
	smBCC	89%					
GKV Patienten	laBCC	215	219	224	229	234	238
	smBCC	9	9	9	9	9	10
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.							

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV (2016)
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	215
	smBCC	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	9

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es besteht ein unbefriedigter therapeutischer Bedarf von erheblichem Ausmaß in der seltenen Indikation laBCC und der sehr seltenen Indikation smBCC.

Patienten mit laBCC und smBCC stehen nach dem heutigen Stand der medizinischen Versorgung über Hh-Inhibitoren hinaus keine weiteren systemischen Therapien oder invasive therapeutische Ansätze zur Verfügung mit dem Ziel einer Symptomlinderung und Heilung. Für ausgewählte Patienten mit inoperabler Läsion, die auf eine Therapie mit einer Tumorreduktion ansprechen, eröffnet Vismodegib die Möglichkeit einer anschließenden operativen Entfernung der Läsion(en) und Heilung.

Mit Vismodegib steht erstmals eine zugelassene systemische Therapie für die Patienten zur Verfügung, denen sonst lediglich eine unterstützende supportive Therapie angeboten werden kann. Die 2012 im *New England Journal of Medicine* (NEJM) geäußerte Einschätzung zu Vismodegib (63): „[...] *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.* [...]“ gilt auch im Jahr 2016 unverändert weiter.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden durch die systematische Leitlinien- und Literaturrecherche identifizierte Leitlinien und wissenschaftliche Publikationen (55, 89) sowie per Handsuche in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) recherchierte Publikationen herangezogen. Außerdem wurden Auswertungen aus einer von ROCHE initiierten Ärztebefragung aus deutschen Hautkrebszentren verwendet, welches die Thematik der Spontanremission beim aBCC behandelt (54).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3 – 3.2.5

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Vismodegib wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, IQWiG, G-BA, KBV und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Zusätzlich wurde eine strukturierte Literaturrecherche zur Identifikation von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit von öffentlich zugänglichen Daten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des BCC, laBCC und smBCC, wurde durch ROCHE eine Studie zur Schätzung und Prognose der Inzidenz des BCC beim Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH (BIPS) in Bremen in Auftrag gegeben.

Für die Bevölkerungszahlen bis 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet (90). Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2014 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) verwendet (85).

Die in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 genannten Informationen stammen sämtlich aus

- a) öffentlich zugänglichen Quellen, wie z. B. Statistischem Bundesamt und epidemiologischen Registern,

- b) im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche (55) identifizierten wissenschaftlichen Publikationen oder
- c) einer durch ROCHE in Auftrag gegebenen epidemiologischen Untersuchung (81).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines -Basal cell carcinoma of the skin. Journal of the German Society of Dermatology (JDDG). 2013 Jun;11 (Supplement 3):11-6.
2. Berking C, Hauschild A, Kolbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. Deutsches Arzteblatt international. 2014 May 30;111(22):389-95.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2005 Nov 24;353(21):2262-9.
4. Archontaki M, Stavrianos SD, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Vassiliadis V, Liapakis IE, et al. Giant basal cell carcinoma: Clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. Anticancer Research. 2009;29(7):2655-63.
5. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. Journal of skin cancer. 2011;2011:328615.
6. Lear JT, Smith AG. Basal cell carcinoma. Postgraduate Medical Journal. 1997;73(863):538-42.
7. Amin SH, Tibes R, Kim JE, Hybarger CP. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. The Laryngoscope. 2010 Dec;120(12):2456-9.
8. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Schwipper V, Werner J, et al. Short German guidelines: basal cell carcinoma. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2008 May;6 Suppl 1:S2-4.
9. Long SD, Kuhn MJ, Wynstra JH. Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp. Computerized Medical Imaging and Graphics. 1993;17(6):469-71.
10. So PL, Tang JY, Epstein EH. Novel investigational drugs for basal cell carcinoma. Expert opinion on investigational drugs. 2010 Sep;19(9):1099-112.

11. Varga E, Korom I, Rasko Z, Kis E, Varga J, Olah J, et al. Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century. *Journal of skin cancer*. 2011;2011:392151.
12. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer metastasis reviews*. 2004 Aug-Dec;23(3-4):389-402.
13. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatology online journal*. 2006;12(5):7.
14. Dreier J, Cheng PF, Bogdan Alleman I, Gugger A, Hafner J, Tschopp A, et al. Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis. *The British journal of dermatology*. 2014 Nov;171(5):1066-72.
15. Nguyen-Nielsen M, Wang L, Pedersen L, Olesen AB, Hou J, Mackey H, et al. The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010. *European journal of dermatology : EJD*. 2015 Jun 24:1-6.
16. 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.
17. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *Bmj*. 2003 Oct 4;327(7418):794-8.
18. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*. 1988 Jun;124(6):869-71.
19. McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. *Current topics in developmental biology*. 2003;53:1-114.
20. Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nature reviews Genetics*. 2001 Jun;2(6):458-68.
21. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends in pharmacological sciences*. 2009 Jun;30(6):303-12.
22. Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Developmental biology*. 1999 Jan 1;205(1):1-9.
23. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996 Jun 14;272(5268):1668-71.
24. Murone M, Rosenthal A, de Sauvage FJ. Hedgehog signal transduction: from flies to vertebrates. *Experimental cell research*. 1999 Nov 25;253(1):25-33.

25. Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2010 Jul;2(4):237-50.
26. Kallassy M, Toftgard R, Ueda M, Nakazawa K, Vorechovsky I, Yamasaki H, et al. Patched (ptch)-associated preferential expression of smoothened (smoh) in human basal cell carcinoma of the skin. *Cancer research*. 1997 Nov 1;57(21):4731-5.
27. Teh MT, Blaydon D, Chaplin T, Foot NJ, Skoulakis S, Raghavan M, et al. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. *Cancer research*. 2005 Oct 1;65(19):8597-603.
28. Undén AB, Zaphiropoulos PG, Bruce K, Toftgard R, Stahle-Backdahl M. Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma. *Cancer research*. 1997 Jun 15;57(12):2336-40.
29. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature reviews Cancer*. 2008 Oct;8(10):743-54.
30. Brill TJ, Kaufmann R. Maligne epitheliale Tumoren. *Derma-Net Online 2013 - Aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte Ein fortlaufend aktualisiertes Online-Lehrbuch mit freiem kostenlosen Zugang [serial on the Internet]*. 2013: Available from: http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel1_2/Kap_1_2_2.pdf.
31. Wengler U, Siegfried W. METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1990;115(11):418-21.
32. Stang A, Ziegler S, Buchner U, Ziegler B, Jockel KH, Ziegler V. Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach. *International journal of dermatology*. 2007 Jun;46(6):564-70.
33. de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Archives of dermatology*. 2012 Mar;148(3):347-54.
34. Kaufmann R. Management of epithelial dermatologic neoplasia. *Onkologie*. 1998;21(1):36-43.
35. Sterry W, European Dermatology Forum Guideline, Committee. Guidelines: the management of basal cell carcinoma. *European journal of dermatology (EJD)*. 2006 Sep-Oct;16(5):467-75.
36. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R-D, Schwippen V, Werner J, Garbe C. *Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom*. Tübingen: Deutsche Krebsgesellschaft; 2005; Februar 2005.
37. Rass K, Tilgen W. Treatment of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Advances in experimental medicine and biology*. 2008;624:296-318.

38. Reifenberger J, Ruzicka T. Basalzellkarzinom. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, editors. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. p. 1250-9.
39. Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. *Survey of ophthalmology*. 1993;38(2):169-92.
40. Affleck AG, Gore A, Millard LG, Perks AGD, Kulkarni K, Chan S. Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(2):262-3.
41. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge[®] 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014814> (aufgerufen am 09.12.2015).
42. 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.
43. Veness MJ. Advanced non-melanoma skin cancers of the head and neck: An overview on management. *Cancer Forum*. 2006;30(3):195-201.
44. Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. *Cutis*. 2007;80(1):60-6.
45. Göppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *Journal of skin cancer*. 2011;2011:650258.
46. 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.
47. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *European journal of dermatology : EJD*. 2006 Jul-Aug;16(4):394-401.
48. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2008 Jul;159(1):35-48.
49. NCCN Guidelines. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015:34.
50. Cancer Council Australia. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. *Clinical Practice Guide*. 2008:1-183.
51. 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.

52. Cohen B, Weiss G, Yin H. Basal cell carcinoma (BCC) causing spinal cord compression. *Dermatology online journal*. 2000 Sep;6(1):12.
53. Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Jan;52(1):149-51.
54. Roche Pharma AG. „Spontanremissionen bei aBCC in deutschen Hautkrebszentren“, Abschlussbericht (MMF GmbH für Roche Pharma AG). 2015.
55. Roche Pharma AG. Strukturierte Recherche zur Identifizierung von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa: Rechercheprotokoll und Bericht. 2015.
56. 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.
57. Ebbesen M, Andersen S, Pedersen BD. Further Development of Beauchamp and Childress' Theory Based on Empirical Ethics. *J Clinic Res Bioeth*. 2012;S6:e001.
58. Bryarly RC, Jr., Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1980;88(1):40-3.
59. Fantini F, Gualdi G, Cimitan A, Giannetti A. Metastatic basal cell carcinoma with squamous differentiation: Report of a case with response of cutaneous metastases to electrochemotherapy. *Archives of dermatology*. 2008;144(9):1186-8.
60. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991 May;24(5 Pt 1):715-9.
61. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984 Jun;10(6):1043-60.
62. Roche Pharma AG. Recherchen zur Spontanremission bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC / mBCC)2015.
63. Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2012 Jun 7;366(23):2225-6.
64. 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. *The New England journal of medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1164-72.
65. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(23):2171-9.

66. European Medicines Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency; 2013.
67. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012 [updated 14.05.2013]; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm.
68. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [serial on the Internet]. 2010: Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?blob=publicationFile>.
69. Deutsche Krebsgesellschaft. Basalzellkarzinom (Basaliom). Krebsarten A-Z [serial on the Internet]. 2015; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_hautkrebs_basaliom,107802.html (aufgerufen am 26.11.2015).
70. Europäische Hautkrebsstiftung. EU-Studie beweist: 30 Prozent mehr Hautkrebs als erwartet - PRESSEMELDUNG. 2011; Available from: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Pressemeldung_ESCF_HellerHautkrebs.pdf (aufgerufen am 26.11.2015).
71. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012). AWMF online; 2013 [08.12.2015]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom_2013-12.pdf.
72. Rütten S, Wentscher U, Hofmann J, Techniker Krankenkasse (TK). Was ist ein Basaliom? TK Online - Krankheiten A bis Z [serial on the Internet]. 2015; Available from: <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-b/basaliom/26810> (aufgerufen am 26.11.2015).
73. Deutsche Krebsgesellschaft. Nachricht - Nicht mehr „nur“ Krankheit der Älteren. 2012: Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/news_detail,,,215960,detail.html.
74. Deutsche Krebshilfe. Hautkrebs-Screening, Fakten. 2013: Available from: <http://www.hautkrebs-screening.de/allgemein/hautkrebs/fakten.php#Basalzellkrebs>.
75. American Academy of Dermatology. Basal cell carcinoma: Diagnosis, treatment, and outcome. 2013: Available from: <http://www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments/a---d/basal-cell-carcinoma/diagnosis-treatment/basal-cell-carcinoma-diagnosis-treatment-and-outcome>.
76. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Basal Cell Carcinoma of the Skin Treatment. 2012: Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/skin/HealthProfessional/page4>.

77. Skin Cancer Foundation. Basal Cell Carcinoma Treatment Options. 2013: Available from: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/basal-cell-carcinoma/bcc-treatment-options>.
78. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014 Mar;50(4):774-83.
79. Spates ST, Mellette JR, Jr., Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2003 Jun;29(6):650-2.
80. Eberle A, Luttmann S, Pohlabein H. BIPS Abschlussbericht - Studie zur Epidemiologie des Basalzell-Karzinoms in Deutschland; durchgeführt vom BIPS – Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung GmbH. Bremen: BIPS – Leibniz-Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung GmbH; 2012 (November 2012).
81. Eberle A, Luttmann S. BIPS Vorabkurzbericht - Studie zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Basalzell-Karzinoms in Deutschland bis 2017. Bremen: BIPS – Leibniz-Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung GmbH; 2015 (September 2015).
82. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 9. Ausgabe. 2013.
83. Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vismodegib (Erivedge®). 2015.
84. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Feb;66(2):201-11.
85. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Variante G1-W1-L1 (aufgerufen am 27.07.2015). Statistisches Bundesamt; 2015 [updated 27.07.2015]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
86. Dreier J. Persönliche Mitteilung per email: Anfrage bezüglich einer Publikation im BJC. In: Merker K, editor.: Dr. Jil Dreier; 2015. p. 1-2.
87. Garbe C, Keim U, Tampouri I, Leiter U. Gutachten zum Basalzellkarzinom - Fälle der Universitäts-Hautklinik Tübingen im Jahr 2014: Zentrum für Dermatookologie Tübingen (ZDO)2014.
88. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens 2015, Stand Oktober 2015. Berlin2015.
89. Roche Pharma AG. Ergebnisbericht - Update der Literaturrecherchen und der Studienregistersuche für das Dossierupdate für Erivedge® (Vismodegib). AMS GmbH München; 2015.

90. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (15.05.2013) 2015: Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.html> (aufgerufen am 11.12.2015).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In Abschnitt 3.3 sind für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die GKV gefordert.

In der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie für Vismodegib vom 06. Februar 2014 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) sowohl für Patienten mit smBCC, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie, als auch für Patienten mit laBCC bestimmt (1).

Als „Best Supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1). BSC ist selbstverständlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns in der supportiven Therapie von laBCC und smBCC sowie patientenindividuell im Krankheitsverlauf anzupassen. Grundsätzlich kommt als Bestandteil von BSC eine Vielzahl von Behandlungsoptionen in Frage.

Gemäß der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA sind neben den tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten von Vismodegib auch die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten von BSC im Anwendungsgebiet zu quantifizieren (2). Hierfür ist üblicherweise erforderlich, angewandte Behandlungsoptionen hinsichtlich ihrer Häufigkeit, Verabreichungsmodus, Dosierung und Dauer der Anwendung patientenindividuell unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite zu quantifizieren.

Für die Operationalisierung von BSC zur Berücksichtigung im Nutzendossier bei Erstzulassung von Vismodegib im Jahr 2013 wurde eine qualitative Marktforschungsstudie mit behandelnden Ärzten durchgeführt (3). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC im hier vorgelegten Nutzendossier wurden die in 2013 berücksichtigten Behandlungsoptionen unverändert übernommen, jedoch wurden die Kosten der jeweiligen Behandlungsoption aktualisiert.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro***

Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC	einmal täglich eine Hartkapsel ^a	kontinuierlich 365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
	smBCC	einmal täglich eine Hartkapsel ^a	kontinuierlich 365 Tage	kontinuierlich 365 Tage
BSC	laBCC	patientenindividuell ^b	patientenindividuell 365 Tage	patientenindividuell 365 Tage
	smBCC	patientenindividuell ^b	patientenindividuell 365 Tage	patientenindividuell 365 Tage
Quellen (1, 3, 4)				
a: Dosierung Vismodegib je Hartkapsel: 150 mg; b: Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Vismodegib

Gemäß der gültigen Fachinformation von Mai 2015 soll Vismodegib einmal täglich in einer Dosierung von 150 mg verabreicht werden (4). Eine höhere Dosierung wird nicht empfohlen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC wird gemäß Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 06. Februar 2014 seitens des G-BA die Therapie verstanden, „[...] die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (1, 5). BSC ist selbstverständlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns in der supportiven Therapie des laBCC und smBCC sowie patientenindividuell im Krankheitsverlauf anzupassen.

Gemäß der Befragung behandelnder Ärzte aus der täglichen klinischen Praxis wird BSC in seiner Gesamtheit kontinuierlich eingesetzt, auch wenn einzelne Behandlungsoptionen keine Berücksichtigung als kontinuierliche Behandlung finden (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC	einmal täglich eine Hartkapsel ^a	365
	smBCC	einmal täglich eine Hartkapsel ^a	365
BSC	laBCC	patientenindividuell ^b	patientenindividuell 365 Tage
	smBCC	patientenindividuell ^b	patientenindividuell 365 Tage
Quellen (1, 6)			
a: Dosierung Vismodegib je Hartkapsel: 150 mg; b: Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.			

In Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Bestimmung der Behandlungstage pro Patient und Jahr und der empfohlenen Behandlungsdauer in der aktuellen Fachinformation für Vismodegib (4) wird die Annahme getroffen, dass Vismodegib und BSC an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden. Mögliche Vismodegib-betreffende Abweichungen von diesem Verabreichungsschema sind in der Fachinformation entsprechend definiert.

In Abschnitt 4.2 der Fachinformation heißt es hinsichtlich der Behandlungsdauer ferner wie folgt: „[...] *In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Erivedge bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen waren, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig. Der Nutzen einer Behandlungsfortsetzung soll regelmäßig bewertet werden, wobei die optimale Behandlungsdauer von Patient zu Patient unterschiedlich ist.* [...]“ (4).

Weiterhin wird die Annahme getroffen, dass Best Supportive Care ebenfalls an 365 Tagen im Jahr verordnet wird, was jedoch nicht für alle Komponenten einer supportiven Therapie der Fall sein muss.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC	365	150 mg ^a	54,750 g (365 DDD)
	smBCC	365	150 mg ^a	54,750 g (365 DDD)
BSC ^b	laBCC	patientenindividuell 365 Tage	nicht zutreffend	patientenindividuell ^c
	smBCC	patientenindividuell 365 Tage	nicht zutreffend	patientenindividuell ^c
Quellen (4, 6, 7) a: Entspricht 1x einer Hartkapsel (150 mg) pro Tag; b: Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten; c: Für eine patientenindividuell zu verordnende BSC inklusive berücksichtigter Behandlungsoptionen ist keine DDD verfügbar bzw. kann nicht bestimmt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch von Vismodegib

Für Vismodegib wurde eine definierte Tagesdosis (DDD, engl. *Defined Daily Dose*) von 150 mg bestimmt (6). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein rechnerischer Jahresdurchschnittsverbrauch je Patient von 54,750 g (365 x 150 mg).

Angaben zum Verbrauch von BSC

BSC ist patientenindividuell verschieden unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren (siehe Abschnitt 3.3.3). Aufgrund der Vielfalt an zu berücksichtigenden Verfahren und patientenindividuellen Unterschieden ist es nicht möglich, den Verbrauch pro Verabreichung, die Anwendung und Durchführung sowie den Jahresdurchschnittsverbrauch für BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie valide anzugeben. In Abschnitt 3.3.3 findet sich für weitere Erläuterungen eine Übersicht über die einzelnen Komponenten von BSC und damit verbundene Therapiekosten.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC	Vismodegib (150 mg)	€ 5.216,73 ^b (€ 1,77 ^c , € 312,61 ^d)
	smBCC	28 Hartkapseln: AVP € 5.531,11	
BSC ^a	laBCC	patientenindividuell	patientenindividuell
	smBCC	patientenindividuell	patientenindividuell
Quellen (4, 7, 8), Stand: 15.10.2015; eigene Berechnungen a: Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten; b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte; c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V; d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten für Vismodegib

Die Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten für Vismodegib erfolgte auf Basis des Apothekenverkaufspreises gemäß Lauer-Taxe unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V (9). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (§ 130; § 130a SGB V) beträgt der Preis für eine Packung mit Vismodegib € 5.216,73 (28 Hartkapseln).

Angaben zu den Kosten für BSC

BSC ist patientenindividuell und sehr verschieden. Es wurde versucht, mit Hilfe einer Ärztebefragung die Therapierealität in Deutschland abzubilden. Die Studie „Best Supportive Care bei aBCC“ ist eine qualitative Marktforschungsstudie, die in Deutschland im September 2012 durchgeführt wurde (3). Studienziel war die Erhebung von Daten zu den Bestandteilen von BSC bei Patienten mit laBCC und smBCC. Darauf aufbauend wurde eine Quantifizierung der Kosten zu den einzelnen Behandlungsoptionen seitens ROCHE vorgenommen (siehe Tabelle 3-14).

Die durchgeführte qualitative Marktforschungsstudie ergab Aussagen zur Operationalisierung von BSC bei Patienten mit laBCC, jedoch aufgrund der sehr geringen Patientenzahl und begrenzten Erfahrung der befragten onkologischen Zentren nicht für smBCC. Näherungsweise wird daher für smBCC die Annahme getroffen, dass die Bestandteile, Behandlungszeiträume und Kosten sich nicht von laBCC unterscheiden.

Für Patienten mit laBCC, die eine supportive Therapie erhalten, wurde von den befragten Ärzten Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Funktionsverlust, Funktionseinschränkungen, Ulzerationen, Blutungen, psychische Beschwerden und Juckreiz als wesentliche zu behandelnde Beschwerden genannt. Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten für BSC werden im Folgenden für jede einzeln Beschwerde Therapieoptionen aufgelistet, die von den befragten Ärzten als Behandlungsoptionen genannt wurden, und die jeweiligen Therapiekosten pro Patient und Jahr berechnet.

Tabelle 3-14: Therapiekosten von Einzelkomponenten einer BSC für laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Kosten pro Patient pro Jahr
Schmerzen	
Ibuprofen	145,74 €
Tramadol	144,03 €
Metamizol/Novaminsulfon	361,50 €
Fentanyl	1.056,31 € ^a
Paracetamol	43,80 €
Wundheilungsstörungen	
Antiseptika	36,96 €
Hydrokolloidverband (z. B. Varihesive extra dünn, Purilon Gel, Comfeel)	83,48 €
Antibiotika oral (z. B. Cefalexin, Cefuroxim, Cefpodoxim)	63,00 €
Antibiotika i. v. (z. B. Flucloraxillin)	468,47 € ^a
Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen	
Palliative chirurgische Maßnahmen	2.673,39 €
Botulinumtoxin	383,18 €

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Kosten pro Patient pro Jahr
Ulzerationen	
Antiseptische Therapie, desinfizierende Maßnahmen, Wundmanagement, lokale Maßnahmen	581,15 € ^a
Blutungen	
Elektrokauterisation	53,00 €
Umstechung	53,00 €
Transfusionen (Erythrozyten-Konzentrate)	21,78 €
Gelaspon®	224,25 € ^a
Psychische Beschwerden	
Psychische Betreuung	2.103,25 € ^a
Antidepressiva	167,90 €
Juckreiz	
Corticosteroide	178,85 €
Antihistaminika	412,45 €
Neuroleptika	222,65 € ^a
Jahrestherapiekosten Best Supportive Care	7.687,17 €
Quellen (3), eigene Berechnungen a: Maximale Kosten bei Vorliegen aller Symptome und unter Berücksichtigung der Therapieoption mit den höchsten Kosten.	

Für alle in Tabelle 3-14 genannten medikamentöse Therapien wurden die Jahrestherapiekosten auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2015) (8) und den Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen quantifiziert. Hierbei wurden gesetzlich vorgeschriebene Rabatte berücksichtigt und das jeweils für die GKV günstigste Präparat des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen (10-19).

Die Antiseptika wurden aus Praktikabilitätsgründen mit Hilfe des Arzneimittelverordnungs-Reports (AVR) quantifiziert (19), da in die Kategorie der Antiseptika eine Vielzahl an Wirkstoffen und Handelsformen fällt. Die im AVR angegebenen Kosten basieren auf Apothekenverkaufspreisen und sind eine Näherung. Eine Vielzahl dieser Substanzen ist bereits als Generikum verfügbar. Aufgrund von möglichen Rabattvereinbarungen sind die tatsächlichen Kosten für die GKV daher nur eingeschränkt zu ermitteln.

Bei den Antibiotika gaben die befragten Ärzte an, dass eine Akuttherapie mit einem oralen Antibiotikum drei- bis viermal im Jahr erfolgt. Es wurde bei den Berechnungen eine dreimalige Akuttherapie pro Jahr angenommen. Bei den oralen Antibiotika wurde jeweils das günstigste der drei Wirkstoffe (Cefuroxim) herangezogen.

Für die Hydrokolloidverbände wurden die Kosten des günstigsten der drei genannten angegeben (Varihesive extra dünn) (20).

Die Kosten für palliative chirurgische Maßnahmen (z. B. zur Reduktion der Tumormasse) wurden anhand der DRG J10A („Plastische Operation an Haut, Unterhaut und Mamma bei bösartiger Neubildung“) (21) und anhand des Landesbasisfallwertes für 2015 (22) errechnet. Dies kann jedoch nur als Näherung dienen da die Kosten in Abhängigkeit vom Schweregrad, Ort und Anzahl der Läsionen stark variieren können. Für Botulinumtoxin (Botox[®]) wurden die reinen medikamentösen Kosten berücksichtigt (23).

Die Kosten für Ulzerationen wurden mit Hilfe der für den ambulanten Bereich maßgeblichen Vergütungsregelung dargestellt (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM] der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2015) (24). Hierbei wurde die EBM-Kennziffer 10330 („Komplex Wundbehandlung“) zugrunde gelegt (27,94 €). Des Weiteren wurde eine kontinuierliche Wundbehandlung zweimal pro Woche angenommen und auf ein Jahr hochgerechnet. Da die EBM-Kennziffer „mindestens 5 persönliche Arzt-Patienten-Kontakte im Behandlungsfall“ (24) umfasst, kann sie somit 20,8 Mal pro Jahr abgerechnet werden.

Für Elektrokauterisation wurde die EBM-Kennziffer 10341 („Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung“, 13,25 €) und für Umstechung die EBM-Kennziffer 02301 („Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung mittels Naht“, 13,25 €) zugrunde gelegt (24). Es wurden jeweils vier Interventionen pro Jahr angenommen. Für Erythrozyten-Konzentrat-Transfusionen wurde ebenfalls auf eine EBM-Kennziffer zurückgegriffen: 02110 („Erst-Transfusion“, 21,78 €) (24). Für die Anwendung von Gelaspon[®] wurde ein Verbrauch von 15 Schwämmen pro Jahr angenommen.

Für die psychische Betreuung wurde die EBM-Kennziffer 35200 („Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung)“) zugrunde gelegt (84,13 €) und die maximale Anzahl von 25 Sitzungen herangezogen (25). Für die Quantifizierung der Kosten für Antidepressiva wurde wiederum auf den AVR zurückgegriffen und eine chronische Therapie angenommen (19).

Für die Ermittlung der Kosten zur Behandlung von Juckreiz wurde für Corticosteroide, Antihistaminika und Neuroleptika der AVR herangezogen und eine chronische Therapie angenommen (15, 19). Nicht alle Antihistaminika werden von der GKV erstattet. Es wird jedoch angenommen, dass für die Antihistaminika, die bei Patienten mit laBCC verordnet werden, eine Erstattung gegeben ist.

Insgesamt ist die Behandlung mit BSC patientenindividuell und sehr verschieden. Die Kosten für BSC bei laBCC bewegen sich in einer Spannbreite von 0 € (keine Symptome und folglich auch keine Behandlung) bis zu den Maximalkosten von 7.687,17 € (alle Symptome und Heranziehen der Therapieoption mit den höchsten Kosten). Die Maximalkosten sind als konservative Abschätzung anzusehen, da die Kombinationen verschiedener Therapiealternativen für das gleiche Symptom nicht berücksichtigt wurden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC			keine
	smBCC			
BSC	laBCC			nicht zutreffend
	smBCC			
Quellen: (4); eigene Darstellung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Vismodegib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vismodegib (Erivedge®)	keine
BSC	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen benannt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5, Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vismodegib (Erivedge®)	laBCC		nicht zutreffend	
	smBCC		nicht zutreffend	
BSC	laBCC		nicht zutreffend	
	smBCC		nicht zutreffend	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu

bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, Tabelle 3-6 und

Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vismodegib ^b (Erivedge [®])	laBCC	€ 68.003,80	€ 14.620.817,00
	smBCC	€ 68.003,80	€ 612.034,20
BSC ^a	laBCC	patientenindividuell	patientenindividuell
	smBCC	patientenindividuell	patientenindividuell

Quellen: (4, 8)
a. Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten
b. Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (laBCC: 215; smBCC: 9), die mit Vismodegib behandelt werden könnten.

Die Jahrestherapiekosten für Vismodegib bei 365 Behandlungstagen betragen € 68.003,80 pro Patient sowie € 14.620.817,00 und € 612.034,20 für die Behandlung der Zielpopulation von 215 Patienten mit laBCC und 9 Patienten mit smBCC.

Die Jahrestherapiekosten für Best Supportive Care sind patientenindividuell und nicht eindeutig bestimmbar (siehe Tabelle 3-18).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt

werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Herleitung der Versorgungsanteile

Die relevante Zielpopulation für die Jahre 2016 bis 2021 für eine Therapie mit Vismodegib wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile werden nachfolgend für das Jahr 2016 bestimmt (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Vismodegib, Prognose für das Jahr 2016

Versorgungsanteile (2016) Anzahl Patienten mit Vismodegib	Anzahl der Patienten mit laBCC ^a	Anzahl der Patienten mit smBCC ^a
Zielpopulation GKV (100%/100%) ^b	215	9
Behandlungsanteile mit Vismodegib (60%/60%) ^b	129	5
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%/0%) ^b	129	5
Versorgungsanteil Vismodegib an Zielpopulation	129 (\cong 60% der GKV Population)	5 (\cong 60% der GKV Population)
davon ambulant (99%/99%) ^b	128	5
davon stationär (1%/1%) ^b	1	0
Quellen: Roche eigene Darstellung		
a: Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.		
b: Die erste Prozentzahl bezieht sich auf laBCC und die zweite Prozentzahl auf smBCC.		

Behandlungsanteile mit Vismodegib

Unter Berücksichtigung der verkauften Packungen Vismodegib seit Markteinführung geht die Roche Pharma AG für das Jahr 2016 und Folgejahre von einem durchschnittlichen Behandlungsanteil von 60% der laBCC-Patienten und 60% der smBCC-Patienten aus. Auf Basis der angenommenen Behandlungsanteile für den betrachteten Zeitraum erwartet ROCHE für das Jahr 2016 für 128 Patienten mit laBCC und 5 Patienten mit smBCC eine Therapie mit Vismodegib in der ambulanten Versorgung.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Vismodegib für eine Therapie von schwangeren oder stillenden Patientinnen kontraindiziert (4). Aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten mit laBCC oder smBCC (26-28) ist davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen von einer Therapie mit Vismodegib ausgeschlossen sind. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Vismodegib nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Dafür spricht, dass Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen, trotzdem einen Teil der Behandlung erhalten, so dass die Anzahl der mit Vismodegib behandelten Patienten unterschätzt werden würde, wenn man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausrechnet.

Aufteilung ambulant/stationär

Für die Aufteilung der Patienten in ambulant und stationär behandelte Patienten werden die von der IMS Health GmbH & Co. OHG (IMS) erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope[®] National) und Klinikverkaufszahlen (IMS Dataview[®] Hospital Fokus) verwendet (29, 30). Diese Zahlen werden produktbezogen erhoben und lassen damit keine Einteilung der mit Vismodegib behandelten Patienten in laBCC und smBCC Patienten zu. Aufgrund der oralen Formulierung von Vismodegib und der Art der Erkrankung, geht die Roche Pharma AG hier vereinfachend davon aus, dass die Aufteilung zwischen ambulanten und stationären Versorgungsanteilen bei laBCC und smBCC Patienten gleich ist.

Zur Berechnung der Aufteilung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich bezieht sich die Roche Pharma AG auf das abgeschlossene Behandlungsjahr 2014. Gemäß der seitens der IMS erhobenen Verkaufszahlen wurden im Jahr 2014 1.132 Packungen Vismodegib verkauft. Davon entfallen 1.119 Packungen auf die öffentlichen Apotheken und sind somit dem ambulanten Versorgungsbereich zuzuordnen und 13 Packungen bzw. 362 Kapseln auf den stationären Bereich. Dies entspricht einem ambulanten Versorgungsanteil von 99% und einem stationären Versorgungsanteil von 1%. Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass dieser Anteil auch für das Jahr 2016 und Folgejahre gelten wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Jahrestherapiekosten (365 Behandlungstage) für eine Behandlung mit Vismodegib € 68.003,80. Es besteht kein Unterschied zwischen Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Obwohl BSC patientenindividuell sehr verschieden sein kann, ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit laBCC oder smBCC BSC erhalten. Es wird keine Änderung der momentanen Versorgungssituation für BSC angenommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ad Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Therapiedauer von Vismodegib leiten sich aus dem Abschnitt Therapiedauer der Fachinformation ab (4). Für BSC wurde auf die Erkenntnisse einer qualitativen Marktforschungsstudie zurückgegriffen (3). Die von Kantar Health durchgeführte Studie „Best Supportive Care bei fortgeschrittenem BCC“ ist eine qualitative Marktforschungsstudie, die in Deutschland im September 2012 durchgeführt wurde, um konkret zu operationalisieren, welche besten unterstützenden Therapiemaßnahmen bei Patienten mit laBCC und smBCC durchgeführt werden. Die Studie bestand dabei aus zwei Phasen: In der ersten Phase wurden zwölf Einzelexplorations mit onkologisch tätigen Dermatologen (neun Teilnehmer) und internistischen Onkologen (drei Teilnehmer) in zwei deutschen Städten (Berlin und Frankfurt am Main) durchgeführt. In der zweiten Phase wurde den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse aus der ersten Phase nochmals in einer Feedback-Befragung per E-Mail zu kommentieren bzw. zu evaluieren. Die Aufteilung der Symptome und die zur Behandlung verwendeten Therapieoptionen wurden aus dieser Studie entnommen.

Ad Abschnitt 3.3.2

Die DDD für Vismodegib wurde dem ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland aus dem Jahre 2015 entnommen (6). Die Dosierung von BSC ist als patientenindividuell verschieden anzusehen.

Ad Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2015) (8). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15.10.2015 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (8). Die potentielle Änderung des Rabatts nach § 130a Abs. 1a SGB V wurde dabei nicht berücksichtigt.

Bei BSC wurden zusätzlich noch EBM-Kennziffern und der Arzneimittelverordnungs-Report 2015 als Quellen genutzt (19, 24).

Ad Abschnitt 3.3.4

Laut Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Vismodegib an (4).

Ad Abschnitt 3.3.5

Die Angaben in diesem Abschnitt resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.4

Ad Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen für Vismodegib innerhalb des Anwendungsgebiets berücksichtigen ROCHE interne Annahmen.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Vismodegib entnommen (4).

Aufteilung ambulant/stationär

Zur Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich wurden die von der IMS Health GmbH erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope® National) und Klinikverkaufszahlen (IMS Dataview® Hospital Fokus) verwendet.

IMS PharmaScope® National ist eine repräsentative Marktstudie der IMS Health über das nationale Abgabevolumen von öffentlichen Apotheken innerhalb Deutschlands. Diese Studie misst die abgerechneten GKV-Rezepte, Privatrezepte sowie die getätigten Barverkäufe auf Basis der Abgaben der öffentlichen Apotheken.

Als Datenquellen für die abgerechneten GKV-Rezepte, die in öffentlichen Apotheken eingelöst wurden, werden Daten aus den Apothekenrechenzentren verwendet (Vollerhebung). Die Kalkulation der eingelösten Privatrezepte basiert auf einer Hochrechnung aus dem IMS-Apothekenpanel (ca. 4.000 Apotheken).

Für IMS Dataview® Hospital Fokus werden über die jeweils versorgende Klinikapotheke monatlich Verbrauchsdaten auf Basis von Fachabteilungen und Stationen erhoben. Ermittelt wird das Absatz- und bewertet das Umsatzvolumen des kompletten Klinikmarktes sowie dessen Entwicklung gegenüber dem Vorjahreszeitraum. Die Datenbasis bilden rund 480

Panelkrankenhäuser. Die Hochrechnung erfolgt nach vier Bettengrößenklassen, 15 Fachrichtungen und sieben Regionen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus der qualitativen Marktforschungsstudie Kantar Health „Best Supportive Care bei fortgeschrittenem BCC“ (Methodik siehe oben) entnommen (3).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib (6. Februar 2014). Berlin; 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 155.
3. Kantar Health. Tiefeninterviews: Best Supportive Care bei aBCC. 2012 Oktober 2012.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014814> (aufgerufen am 09.12.2015).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 (23. Juli 2012) - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Berlin; 2012.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Berlin 2015.
7. juris GmbH (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014. p. 5.
8. Lauer-Fischer GmbH. WINAPO LAUER-Taxe Screenshot Erivedge 150 mg Hartkapseln (aufgerufen am 01.12.2015). Fürth: Lauer-Fischer GmbH; 2015; Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.

9. juris GmbH (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). In: Bundestag D, editor. Berlin: Bundesanzeiger; 2015.
10. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Novaminsulfon AbZ 500 mg/ml Tropfen (Stand Juni 2013). 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 30.10.2015).
11. TEVA GmbH. Fachinformation Fentanyl AWD[®] Matrix 12 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster (Stand September 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020418> (aufgerufen am 03.11.2015).
12. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Ibuprofen Heumann (Apo) 200/400 mg Filmtabletten (Stand 11/2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 12.01.2016).
13. Libra-Pharm GmbH. Fachinformation Tramadol LIBRAPHARM[®] Tropfen, 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen (Stand Mai 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 03.11.2015).
14. Mylan dura GmbH. Fachinformation Paracetamol dura 500 mg Tabletten (Stand April 2015). 2015; Available from: [http://www.mylan-dura-pro.de/pdf-fachinfo/Paracetamol%20dura%20201504\(0\).pdf](http://www.mylan-dura-pro.de/pdf-fachinfo/Paracetamol%20dura%20201504(0).pdf) (aufgerufen am 03.11.2015).
15. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Cefuroxim AbZ 250 mg / 500 mg Filmtabletten (Stand Juli 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 03.11.2015).
16. ratiopharm GmbH. Fachinformation Cephalexin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten, Cephalexin-ratiopharm[®] 1000 mg Filmtabletten (Stand August 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 12.01.2016).
17. Mylan dura GmbH. Fachinformation Cefpodoxim-dura[®] 100 mg/200 mg Filmtabletten (Stand Mai 2012). 2012; Available from: [http://www.mylan-dura-pro.de/pdf-fachinfo/Cefpodoxim-dura%20Filmtabletten%20201205\(0\).pdf](http://www.mylan-dura-pro.de/pdf-fachinfo/Cefpodoxim-dura%20Filmtabletten%20201205(0).pdf) (aufgerufen am 03.11.2011).
18. Stragen PHARMA GmbH. Fachinformation Flucloxacillin Stragen 1g/-2g (Stand September 2011). 2011; Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 30.10.2015).
19. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2015: Kapitel Corticosteroide, Dermatika, Hypnotika und Sedativa, Psychopharmaka. Berlin, Heidelberg. Springer. Schwabe, Ulrich, Paffrath, Dieter (Hrsg.) 2015. p. 1-139.
20. Chauvin ankerpharm GmbH. Gebrauchsanweisung GELASPON[®] Strip (Stand 2009-08). 2009; Available from: <http://www.bausch-lomb.de/de-de/produkte/hautpflege-wundheilung/blutstillung/gelaspon-strip/> (aufgerufen am 30.10.2015).

21. Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V. Fallpauschalen-Katalog. G-DRG Version-2016. 2015; Available from: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2016/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2016 (aufgerufen am 12.12.2015).
22. AOK Gesundheitspartner. Übersicht über die für 2015 gültigen Landesbasisfallwerte in den einzelnen Bundesländern: Landesbasisfallwerte 2015 2015: Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/krankenhaus/budgetverhandlung/landesbasisfallwert/lbfw_uebersich_2015.pdf (aufgerufen am 12.12.2015).
23. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand August 2014). 2014.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2015, erstellt am 25.06.2015. 2015: Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2015.pdf.
25. Erweiterter Bewertungsausschuss. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 359. Sitzung am 12. August 2015 zu Empfehlungen zur Vereinbarung von Veränderungen der Morbiditätsstruktur nach § 87a Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 SGB V gemäß § 87a Abs. 5 Satz 1 Nr. 2 SGB V für das Jahr 2016 mit Wirkung zum 12. August 2015. Deutsches Ärzteblatt. 2015 31. August 2015;112(35-36):A 1436.
26. Genactis SAS. Global Report aBCC Market Landscaping: Patient's Characteristics. 2010.
27. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2012;366(23):2171-9.
28. Genentech Inc. Clinical Study Report: 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. 2011 06.09.2011. Report No.: CSR SHH4476g.
29. IMS HEALTH GmbH & Co. OHG (IMS). IMS PharmaScope® National, Pharmascope DDD 11/2015 - IMS Dataview: Erivedge. 2015 Nov 2015.
30. IMS HEALTH GmbH & Co. OHG (IMS). IMS Dataview® Hospital Fokus Q 3/2015, IMS Dataview: Erivedge. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Vismodegib (Erivedge[®]) übernommen, die im *European Public Assessment Report (EPAR)* enthalten sind (1, 2).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Vismodegib soll nur von einem oder unter Aufsicht eines spezialisierten Arztes verschrieben werden, der in der Behandlung der zugelassenen Indikation erfahren ist.

Vergessene Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollen Patienten dazu angewiesen werden, die vergessene Dosis nicht nachträglich einzunehmen, sondern die Anwendung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Vismodegib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen waren, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig.

Der Nutzen einer Behandlungsfortsetzung soll regelmäßig bewertet werden, wobei die optimale Behandlungsdauer von Patient zu Patient unterschiedlich ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Von den insgesamt 138 Patienten, die in 4 klinische Studien zur Untersuchung von Vismodegib beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eingeschlossen waren, waren ungefähr 40 % ≥ 65 Jahre alt. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine Unterschiede zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festgestellt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung die Elimination von Vismodegib beeinflusst und es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung, entsprechend den Kriterien der National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) für Leberfunktionsstörungen:

- leicht: Gesamt-Bilirubin (TB) \leq Obergrenze für Normalwerte (ULN), Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ULN oder $ULN < TB \leq 1,5 \times ULN$, AST unerheblich
- mäßig: $1,5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, AST unerheblich
- schwer: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, AST unerheblich

(siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vismodegib ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation) darf Vismodegib bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Vismodegib ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes und mit Wasser geschluckt werden. Sie können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden, um eine unbeabsichtigte Exposition der Patienten und des medizinischen Fachpersonals zu vermeiden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler

Die Anwendung von Vismodegib bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), wie z.B. Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vismodegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Kriterien für Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP, *Women of Childbearing Potential*)

Eine Frau im gebärfähigen Alter wird im Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm folgendermaßen definiert:

- eine geschlechtsreife Frau, die
 - während der letzten 12 aufeinanderfolgenden Monate mindestens eine Menstruation hatte,
 - keiner Hysterektomie oder bilateralen Ovariectomie unterzogen wurde oder keine medizinisch bestätigte, permanente, prämatüre Ovarialinsuffizienz hat,
 - keinen XY Genotyp besitzt, kein Turner Syndrom oder eine Uterusagenesie hat,
 - nach einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Vismodegib, amenorrhöisch wird.

Hinweise

Für eine Frau im gebärfähigen Alter

Vismodegib ist bei einer Frau im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm hält, kontraindiziert.

Eine Frau im gebärfähigen Alter muss verstehen, dass:

- Vismodegib ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt,
- sie Vismodegib nicht anwenden darf, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant,
- sie innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Vismodegib einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen muss, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde,

- sie während der Behandlung monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen muss, auch wenn Sie amenorrhöisch geworden ist,
- sie während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht schwanger werden darf,
- sie in der Lage sein muss, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen,
- sie während ihrer Behandlung mit Vismodegib zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6 der Fachinformation), es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz),
- sie ihrem Arzt mitteilen muss, wenn während der Behandlung und 24 Monate nach ihrer letzten Dosis, eines der folgenden Ereignisse auftritt:
 - wenn sie schwanger wird oder glaubt schwanger zu sein,
 - wenn ihre Menstruation überfällig ist,
 - wenn sie keine Verhütungsmethoden mehr anwendet, es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz),
 - wenn sie während der Behandlung ihre Verhütungsmethode ändern muss.
- sie während und noch 24 Monate nach ihrer Behandlung mit Vismodegib nicht stillen darf.

Für Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, muss ein männlicher Patient verstehen, dass:

- Vismodegib ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat,
- er immer die empfohlenen Verhütungsmethoden verwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6 der Fachinformation),
- er seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin während seiner Behandlung mit Vismodegib oder noch zwei Monate nach seiner letzten Dosis schwanger wird.

Für medizinisches Fachpersonal (HCP)

Das medizinische Fachpersonal muss die Patienten insoweit schulen, dass sie alle Verpflichtungen aus dem Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm verstehen und anerkennen.

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter

Weibliche Patienten müssen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich

einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barrieremethode (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Männer

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Vismodegib und noch zwei Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Schwangerschaftstests

Bei einer Frau im gebärfähigen Alter soll innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Vismodegib monatlich ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen eine minimale Sensitivität von 25 mIE/ml, je nach lokaler Verfügbarkeit, aufweisen. Patientinnen, die während der Behandlung mit Vismodegib eine Amenorrhö entwickeln, müssen die monatlichen Schwangerschaftstests während der Behandlung fortsetzen.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die initiale Verschreibung und Abgabe von Vismodegib soll innerhalb von 7 Tagen nach einem negativen Schwangerschaftstest erfolgen. Die Verschreibung von Vismodegib sollte auf 28 Behandlungstage limitiert werden und eine Fortsetzung der Behandlung erfordert eine neue Verschreibung.

Trainingsmaterialien

Zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals und der Patienten bei der Vermeidung embryonaler und fetaler Exposition gegenüber Vismodegib wird Roche Trainingsmaterialien (Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm) zur Verfügung stellen, um die potenziellen Risiken, die mit der Anwendung von Vismodegib einhergehen, zu verdeutlichen.

Wirkungen auf die postnatale Entwicklung

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass Vismodegib schwere, irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne (Degeneration/Nekrose von Odontoblasten, Bildung von flüssigkeitsgefüllten Zysten im Zahnpulpa, Ossifikation des Wurzelkanals und Hämorrhagien) und ein prämaures Schließen der epiphysären Wachstumsfuge bewirkt. Diese Resultate deuten auf ein potenzielles Risiko für Kleinwuchs und Zahndeformationen bei Kleinkindern und Kindern hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Blutspende

Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis von Vismodegib kein Blut spenden.

Samenspende

Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 2 Monate nach der letzten Dosis von Vismodegib keine Samen spenden.

Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin) soll vermieden werden, da das Risiko verringerter Plasmakonzentrationen und verringerter Wirksamkeit von Vismodegib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms. Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die mit Vismodegib behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Vismodegib besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Vismodegib routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an Dritte weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend z. B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

Sonstige Bestandteile

Vismodegib Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vismodegib

Es werden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und pH-Wert erhöhenden Stoffen erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Abnahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 33 % nach 7-tägiger gleichzeitiger Behandlung mit 20 mg Rabeprazol (einem

Protonenpumpenhemmer) - jeweils 2 Stunden vor der Einnahme von Vismodegib gegeben. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Inhibitoren erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Zunahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 57 % am siebten Tag nach gleichzeitiger Behandlung mit täglich 400 mg Fluconazol (einem moderaten CYP2C9-Inhibitor). Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist. Die tägliche Gabe von 200 mg Itraconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) hatte keinen Einfluss auf die AUC_{0-24h} von Vismodegib nach einer 7-tägigen gleichzeitigen Behandlung bei gesunden Probanden.

Es sind keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und P-gp-Inhibitoren zu erwarten. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch signifikante PK-Wechselwirkung zwischen Vismodegib und Itraconazol (einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor).

Wenn Vismodegib gleichzeitig mit CYP-Induktoren angewendet wird (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), kann die Verfügbarkeit von Vismodegib verringert sein (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4 der Fachinformation).

Wirkung von Vismodegib auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Kontrazeptive Steroide

Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie bei Krebspatienten haben gezeigt, dass die systemische Exposition von Ethinylestradiol und Norethindron bei gleichzeitiger Anwendung von Vismodegib nicht verändert ist. Da die Wechselwirkungsstudie nur über einen Zeitraum von 7 Tagen lief, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib bei längerer Behandlung ein Induktor von Enzymen ist, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Eine Induktion kann zu einem Abfall der systemischen Exposition des kontrazeptiven Steroids und dadurch zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.

Wirkungen auf spezifische Enzyme und Transporter

Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Vismodegib das Potenzial besitzt, als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) zu agieren. *In vivo* Wechselwirkungsdaten sind nicht verfügbar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen kann, die über dieses Protein transportiert werden, wie z. B. Rosuvastatin, Topotecan und Sulfasalazin. Eine gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht durchzuführen und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Substraten erwartet. *In vitro* war CYP2C8 die empfindlichste CYP-Isoform für die Vismodegib-Inhibierung. Trotzdem haben Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Krebspatienten gezeigt, dass die systemische Exposition von Rosiglitazon (einem CYP2C8-Substrat) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vismodegib nicht verändert

wird. Daher kann eine CYP-Enzym-Inhibierung durch Vismodegib *in vivo* ausgeschlossen werden.

In vitro ist Vismodegib ein Inhibitor von OATP1B1. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib die Exposition gegenüber von Substraten von OATP1B1 erhöhen kann, wie z.B. Bosentan, Ezetimib, Glibenclamid, Repaglinid, Valsartan und Statine. Besonders bei der Anwendung von Vismodegib in Kombination mit einem Statin ist Vorsicht geboten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Aufgrund des Risikos für durch Vismodegib verursachten embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler, dürfen Frauen, die Vismodegib einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und noch 24 Monate nach der letzten Dosis schwanger werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Vismodegib ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Vismodegib Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten, kontraindiziert.

Bei Schwangerschaft oder überfälliger Menstruation

Wenn die Patientin schwanger wird, eine Menstruation überfällig ist oder sie aus anderen Gründen vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie ihren behandelnden Arzt sofort informieren.

Ein anhaltendes Ausbleiben der Menstruation muss während einer Behandlung mit Vismodegib als Hinweis für eine Schwangerschaft angesehen werden, bis eine medizinische Bewertung und Bestätigung vorliegt.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Eine Frau im gebärfähigen Alter muss in der Lage sein, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen. Sie muss während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach Erhalt der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barrieremethode. Frauen im gebärfähigen Alter, deren Menstruation unregelmäßig ist oder ausgesetzt hat, müssen die Ratschläge zur wirksamen Empfängnisverhütung befolgen.

Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Vismodegib und noch 2 Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde.

Im Folgenden sind empfohlene sehr zuverlässige Verhütungsmethoden aufgeführt:

- Injektion eines Hormondepots,
- Eileitersterilisation,
- Vasektomie,
- intrauterine Methoden.

Im Folgenden sind empfohlene Barrieremethoden aufgeführt:

- Jedes Kondom für den Mann (wenn verfügbar mit Spermiziden),
- Diaphragma (wenn verfügbar mit Spermiziden).

Schwangerschaft

Bei Anwendung an Schwangeren kann Vismodegib zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei verschiedenen Tierarten wurde gezeigt, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), wie Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Wenn bei einer mit Vismodegib behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung umgehend abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Vismodegib in die Muttermilch übertritt. Da Vismodegib das Potenzial besitzt, schwerwiegende Entwicklungsstörungen zu verursachen, dürfen Frauen während der Einnahme von Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Vismodegib zur Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt. Daten aus Studien mit Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Vismodegib irreversibel eingeschränkt sein können (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit Frauen im gebärfähigen Alter Amenorrhö beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Deshalb soll mit Frauen im gebärfähigen Alter, vor Beginn einer Behandlung mit Vismodegib, über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vismodegib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Vismodegib wurde in Dosen, die 3,6-mal höher waren als die empfohlene Dosis von 150 mg täglich, angewendet. In diesen klinischen Studien wurde kein Anstieg der Plasmaspiegel von Vismodegib oder der Toxizität beobachtet.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist nach Ende der Behandlung umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend, z.B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem EPAR zu Vismodegib (Erivedge®) in der aktuellsten Version (1):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

ROCHE legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang IV (Schlussfolgerungen der europäischen Arzneimittelagentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“) des EPAR sind für den sicheren und wirksamen Einsatz von Vismodegib folgende Bedingungen zu erfüllen:

„Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“ (3).

In Abschnitt E des EPAR von 2013 (3) sind die „besonderen Bedingungen“ wie folgt definiert:

- Der Antragsteller muss 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 vorlegen. Fällig am Juni 2014.
- Der Antragsteller muss weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der Studie MO25616 vorlegen. Fällig am Juni 2015.

In Abschnitt E des EPAR von 2015 (1) sind die „besonderen Bedingungen“ wie folgt geändert:

- Der Antragsteller muss weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der Studie MO25616 vorlegen. Fällig am Quartal 1 2016.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden geplanten Aktivitäten zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung werden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) (4) beschrieben und sind im EPAR veröffentlicht (siehe Tabelle 3-20):

Tabelle 3-20: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP 9.1 nach Table 63)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige erkannte Risiken		
Teratogenität	<u>Fachinformation Abschnitte:</u> 4.3 Gegenanzeigen <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). • Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler.</u> Die Anwendung von Erivedge bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.6). Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1), wie z. B. Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehl-	<u>Schwangerschafts-verhütungsprogramm</u> Informationsbroschüre für Ärzte Informationsbroschüre für Patienten Erinnerungskarte für Patienten Erinnerungskarte für medizinisches Fachpersonal Aufklärungsformular Web-Portal

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>bildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Erivedge darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p> <p><u>Kriterien für eine Frau im gebärfähigen Alter (WCBP)</u></p> <p>Eine WCBP wird im Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm folgendermaßen definiert: eine geschlechtsreife Frau,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die während der letzten 12 aufeinanderfolgenden Monate mindestens eine Menstruation hatte, • keiner Hysterektomie oder bilateralen Ovariectomie unterzogen wurde oder keine medizinisch bestätigte, permanente, prämatüre Ovarialinsuffizienz hat, • keinen XY Genotyp besitzt, kein Turner Syndrom oder eine Uterusagenesie hat, • nach einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Erivedge, amenorrhöisch wird. <p><u>Hinweise</u></p> <p><i>Für eine WCBP</i></p> <p>Erivedge ist bei einer WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm hält, kontraindiziert. Eine WCBP muss verstehen, dass:</p> <p>Erivedge ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt,</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie Erivedge nicht anwenden darf, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant, • sie innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Erivedge einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen muss, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde, • sie während der Behandlung monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen muss, auch wenn Sie amenorrhöisch geworden ist, • sie während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht schwanger werden darf, • sie in der Lage sein muss, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen, • sie während ihrer Behandlung mit Erivedge zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6), es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz), • sie ihrem Arzt mitteilen muss, wenn während der Behandlung und 24 Monate nach ihrer 	

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>letzten Dosis, eines der folgenden Ereignisse auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn sie schwanger wird oder glaubt schwanger zu sein, - wenn ihre Menstruation überfällig ist, - wenn sie keine Verhütungsmethoden mehr anwendet, es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz), - wenn sie während der Behandlung ihre Verhütungsmethode ändern muss. <ul style="list-style-type: none"> • sie während und noch 24 Monate nach ihrer Behandlung mit Erivedge nicht stillen darf. <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Die Fachinformation weist darauf hin: Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler: Die Anwendung von Erivedge bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren wie z. B. Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können. Erivedge darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP): Aufgrund des Risikos für durch Vismodegib verursachten embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler, dürfen Frauen, die Erivedge einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und noch 24 Monate nach der letzten Dosis schwanger werden. Erivedge ist bei WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten, kontraindiziert.</p> <p><u>Gebrauchsinformation:</u> Informationen sind konsistent zur Fachinformation.</p>	
Muskelkrämpfe	<u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Wichtige mögliche Risiken		
Entwicklungsstörungen nach der Geburt	<u>Fachinformation Abschnitte:</u> 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Kinder und Jugendliche</i>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erivedge ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) darf dieses Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden.</p> <p>4.3 Gegenanzeigen Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Eine WCBP muss verstehen, dass: sie während und noch 24 Monate nach ihrer Behandlung mit Erivedge nicht stillen darf.</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <i>Bei Schwangerschaft oder überfälliger Menstruation</i> Wenn die Patientin schwanger wird, eine Menstruation überfällig ist oder sie aus anderen Gründen vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie ihren behandelnden Arzt sofort informieren. Ein anhaltendes Ausbleiben der Menstruation muss während einer Behandlung mit Erivedge als Hinweis für eine Schwangerschaft angesehen werden, bis eine medizinische Bewertung und Bestätigung vorliegt.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Kinder und Jugendliche. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Erivedge eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Basalzellkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Kinder und Jugendliche: Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht genügend pharmakokinetische Daten vor.</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Postnatale Entwicklung. Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Vismodegib zur Beeinflussung der postnatalen Entwicklung durchgeführt. Jedoch stellen in Toxizitätsstudien an Ratten mit klinisch relevanten Expositionen beobachtete irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne und ein verfrühtes Schließen der epiphysären Wachstumsfuge Risiken für die postnatale Entwicklung dar.</p>	
Beeinträchtigung der	Fachinformation Abschnitte:	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Fertilität	<p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Erivedge zur Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt. Daten aus Studien mit Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Erivedge irreversibel eingeschränkt sein können (siehe Abschnitt 5.3). Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit WCBP Amenorrhö beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb soll mit WCBP, vor Beginn einer Behandlung mit Erivedge, über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Fertilität. Es wurden keine nicht-klinischen Studien zur Bewertung des Potenzials von Erivedge zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt. Daten aus Studien mit Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch eine Behandlung mit Erivedge irreversibel beeinträchtigt sein kann. In der 4-wöchigen Toxizitätsstudie an Hunden wurde eine Degeneration der Keimzellen und Hypospermie beobachtet, was jedoch in Studien von längerer Dauer mit älteren Hunden nicht beobachtet wurde. Eine verringerte Anzahl der Gelbkörper im Eierstock und eine verringerte Anzahl motiler Spermien, die nach Ablauf der 8-wöchigen Regenerationsphase nicht reversibel war, wurde in der 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Ratten gezeigt.</p> <p><u>Gebrauchsinformation</u></p> <p>Die Packungsbeilage enthält Informationen für Anwender, die mit den Informationen in der Fachinformation übereinstimmen.</p>	
Zweite primäre Malignität	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>	Keine
Plattenepithelkarzinom	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms. Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die mit Eriedge behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Eriedge besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Eriedge routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.	
Tod nicht näher bezeichneter Ursache / plötzlicher Tod / Herztod	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Eriedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Eriedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Zulassungsüberschreitende Anwendung für Medulloblastome bei Kindern, BCC Patienten, die für eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie geeignet sind und andere Krebsarten	<u>Fachinformation Abschnitte:</u> 4.1 Anwendungsgebiete Eriedge ist indiziert für erwachsene Patienten mit BCC oder laBCC, die für eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht geeignet sind. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Kinder und Jugendliche. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eriedge ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) darf dieses Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 2 Kinder und Jugendliche	Keine
Keratitis / Keratitis ulcerosa	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Eriedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Eriedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Fraktur	<u>Fach- und Gebrauchsinformation</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Eriedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Eriedge bezüglich	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	dieses Risikos angemessen aktualisiert.	
Venöse Thromboembolie (VTE)	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Synkope	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Hyponatriämie	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Fehlende Informationen		
Nicht-klinische Karzinogenitäts-Studien	Nicht-klinische Karzinogenitäts-Studien werden zur Zeit durchgeführt, um die Karzinogenität in nicht klinischen Situationen zu charakterisieren.	Keine
Langzeitanwendung von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Basalzellkarzinom)	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Vismodegib-Exposition nach Ende der Behandlung	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Ausdehnung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms auf 24 Monate für WCBP.	Keine
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln CYP-Induktoren und	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
OATP1B1 Substraten	aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	
Interaktion mit oralen Kontrazeptiva	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 getroffenen Aussagen basieren auf der deutschen Fachinformation sowie dem EU-RMP zu Erivedge®/Vismodegib (2, 4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public Erivedge (Vismodegib); first published 30/07/2013, last updated on 04/06/2015. 2015. p. 1-37.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015). 2015; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014814> (aufgerufen am 09.12.2015).
3. European Medicines Agency (EMA). Anhänge I-IV zum Assessment Report Vismodegib (Entwurf). 2013.
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Risk Management Plan for Vismodegib / Erivedge; Version number: 9.1 (Data lock point for current RMP: 30 September 2014; Date of final sign off: 11 February 2015); 2015.