

IQWiG-Berichte – Nr. 392

**Vismodegib –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A16-09  
Version: 1.0  
Stand: 12.05.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

16.02.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-09

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Michael Köhler
- Katharina Biester
- Charlotte Guddat
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Miriam Luhn
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Vismodegib, Karzinom – Basalzell, Nutzenbewertung

**Keywords:** Vismodegib, Carcinoma – Basal Cell, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	10
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	10
<b>2.4 Fragestellung 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom</b> .....	<b>11</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	19
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	19
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	20
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>21</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>23</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	23
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	23
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	23
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	25
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	25
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	25
2.6.2.3.2 Studienpool .....	29
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	30
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	31
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	31
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	31
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	31
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	32
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	32
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	33
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	33
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	33
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>34</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	34
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	34
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>36</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	37
3.2.2	Verbrauch .....	37
3.2.3	Kosten.....	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	37
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	37
3.2.6	Versorgungsanteile .....	37
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>38</b>

<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>39</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>39</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>42</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Vismodegib .....	5
Tabelle 3: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Vismodegib .....	8
Tabelle 5: laBCC-bezogene Einschlusskriterien und Operationalisierung von vollständigem Ansprechen in den Studien ERIVANCE und Horn 2003.....	14
Tabelle 6: Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen bei Patienten mit laBCC in den Studien ERIVANCE und Horn 2003 .....	16
Tabelle 7: Ergebnisse zum Endpunkt SUE und Tod bei Patienten mit laBCC in den Studien ERIVANCE und Horn 2003 .....	19
Tabelle 8: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 9: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	38
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	39

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCC	Basalzellkarzinom
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (Locally Advanced Basal Cell Carcinoma)
mBCC	metastasiertes Basalzellkarzinom
ORR	objektive Ansprechrare
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses



## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vismodegib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.08.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 06.02.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.02.2016 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vismodegib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vismodegib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos. Für die vorliegende Dossierbewertung wurde daher auf Informationen zurückgegriffen, die für die Erstbewertung von Vismodegib (Auftrag A13-27 [1]) übermittelt wurden.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und

gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vismodegib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.08.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 06.02.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.02.2016 aus.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC).

Der G-BA hat für Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC (smBCC) festgelegt, dass Operationen oder eine Strahlentherapie Bestandteil von BSC sein können. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC), für die eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist dies nicht der Fall. Der pU folgt zwar zunächst der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, schränkt diese dann aber für Patienten mit smBCC so ein, dass für sie weder Operation noch Strahlentherapie angezeigt ist. Zudem schränkt er auch die Optionen ein, die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC zu verstehen sind. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Im vorliegenden Bericht wird die Bezeichnung BSC im Sinne dessen verwendet, was der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC subsumiert (zum Beispiel photodynamische Therapie).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungssituation von Patienten mit smBCC und Patienten mit laBCC ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Vismodegib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patienten mit smBCC	BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie
2	erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	BSC

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom

Die Fragestellungen weichen vom Vorgehen des pU ab, der nicht explizit 2 Fragestellungen formuliert, seine Aussagen zum Zusatznutzen jedoch getrennt für die entsprechenden Populationen ableitet und Studienergebnisse nach Population getrennt darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

Wie auch schon in der Dossierbewertung A13-27 von Vismodegib liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) oder nicht randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib vor.

Davon unabhängig ist der Studienpool des pU zum historischen Vergleich von Vismodegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig. Für die vorliegende Dossierbewertung wurden bereits durch eine orientierende Recherche eine relevante Studie sowie 2 potenziell relevante Studien zu BSC identifiziert.

#### **Fragestellung 1: Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom**

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens bei smBCC 4 einarmige Interventionsstudien ein. Neben diesen 4 Studien legt der pU außerdem eine Extensionsstudie und eine Analyse von gepoolten Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Bereits in der Erstbewertung von Vismodegib wurde festgestellt, dass in den 4 Interventionsstudien Patienten mit smBCC nicht von Patienten mit asymptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) abzugrenzen sind. Der pU legt hierzu keine anderen Daten als in seinem ersten Dossier vor und argumentiert vergleichbar zum ersten Dossier. Die vom pU vorgelegten Daten zu smBCC bleiben daher nicht verwertbar.

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit smBCC keine geeigneten Daten zum Vergleich von Vismodegib mit BSC vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für Patienten mit smBCC damit nicht belegt.

### ***Fragestellung 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom***

Der pU schließt in seine Bewertung 4 einarmige Studien zu Vismodegib ein, die er bereits in seinem ersten Dossier eingeschlossen hat. Diese Studien wurden bereits in der Erstbewertung von Vismodegib bezüglich ihrer Populationen und der Verabreichung von Vismodegib für die Nutzenbewertung der Fragestellung zu Patienten mit laBCC als prinzipiell relevant angesehen. Daneben legt der pU 3 einarmige Beobachtungsstudien, 1 Extensionsstudie und eine Analyse zu gepoolten UE-Daten vor.

Das Vorgehen des pU zur Herleitung des Zusatznutzens von Vismodegib ist aus mehreren Gründen nicht adäquat:

- Erstens gibt der pU an, keine Studien zu BSC identifiziert zu haben. Wie oben beschrieben wurden jedoch bereits durch eine orientierende Recherche eine relevante Studie (Horn 2003) sowie 2 potenziell relevante Studien zu BSC identifiziert.
- Zweitens ist die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) im Dossier nicht adäquat. Der pU zeigt keine Daten zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ORR. Ebenso fehlen Angaben zu Größe, Anzahl und Lokalisation der laBCC-Läsionen, die eine Beurteilung der Patientenrelevanz – insbesondere eines teilweisen Ansprechens – erlauben würden.
- Drittens stützt die Studie Horn 2003 die vom pU formulierte Annahme des fehlenden Ansprechens unter BSC nicht, da in dieser Studie hohe Raten des vollständigen Ansprechens erreicht wurden. Die Rate des vollständigen Ansprechens bei den untersuchten Läsionen in der Studie Horn 2003 beträgt 3 Monate nach Behandlung 77 % (81 von 105 beobachteten Läsionen), auf Ebene der Patienten 75 % (62 von 83 Patienten). Nach 24 Monaten zeigten bei Ersetzung fehlender Werte durch „kein Ansprechen“ (worst-case-Analyse) noch 50 % der 108 ursprünglich eingeschlossenen Läsionen ein vollständiges Ansprechen. Die pivotale Zulassungsstudie für Vismodegib, ERIVANCE, zeigte Ansprechrates von 21 % (13 von 63 Patienten mit vollständigem Ansprechen) bis ca. 43 % (27 von 63 Patienten mit vollständigem oder teilweisem Ansprechen). Selbst, wenn die Analyse der ORR-Daten adäquat wäre, würde daher keine Überlegenheit von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.
- Viertens gibt der pU aber an, dass das Auftreten von UE unter BSC unbekannt sei. Allerdings wird in der Studie Horn 2003 berichtet, dass keine SUE und 5 Todesfälle (5 % der behandelten Patienten) aufgetreten waren. In der Studie ERIVANCE hatten zum Datenschnitt vom 30.05.2013 fast 40 % der Patienten ein SUE. Laut Angaben des pU ereigneten sich im Laufe der Studie 16 Todesfälle (23 %). Die SUE-Rate könnte damit unter Vismodegib höher liegen als unter BSC.

Insgesamt ergibt sich aus den Daten des pU für Patienten mit laBCC kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für Patienten mit laBCC damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vismodegib.

Tabelle 3: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patienten mit smBCC	BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC).

Der G-BA hat für Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC (smBCC) festgelegt, dass Operationen oder eine Strahlentherapie Bestandteil von BSC sein können. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC), für die eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist dies nicht der Fall. Der pU folgt zwar zunächst der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, schränkt diese dann aber für Patienten mit smBCC so ein, dass für sie weder Operation noch Strahlentherapie angezeigt ist. Zudem schränkt er auch die Optionen ein, die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC zu verstehen sind. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Im vorliegenden Bericht wird die Bezeichnung BSC im Sinne dessen verwendet, was der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC subsumiert (zum Beispiel Operation, Strahlentherapie oder photodynamische Therapie, siehe hierzu [4]).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungssituation von Patienten mit smBCC und Patienten mit laBCC ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Vismodegib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patienten mit smBCC	BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie
2	erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	BSC

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom

Die Fragestellungen weichen vom Vorgehen des pU ab, der nicht explizit 2 Fragestellungen formuliert, seine Aussagen zum Zusatznutzen jedoch getrennt für die entsprechenden Populationen ableitet und Studienergebnisse nach Population getrennt darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.



## **2.3 Fragestellung 1: Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vismodegib (Stand zum 20.12.2015)
- bibliografische Recherchen zu Vismodegib (letzte Suche am 23.11.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Vismodegib (letzte Suche am 16.11.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.11.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vismodegib (letzte Suche am 02.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Vismodegib (letzte Suche am 21.03.2016)
- orientierende Recherche dazu, ob für den historischen Vergleich eine relevante Datenmenge von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU nicht berücksichtigt wurde (letzte Suche am 31.03.2016)

Die Recherche des pU zu Studien mit BSC ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Zudem schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den Ausschluss von Operation, Strahlentherapie und weiteren Optionen, die gemäß G-BA in der vorliegenden Indikation unter BSC zu subsumieren sind, sowie für die Indikation zugelassener Arzneimittel unangemessen ein. Bereits über eine orientierende Recherche wurde eine relevante Studie für den Studienpool der Fragestellung 2 identifiziert, die der pU nicht über seine Suche nach Studien mit BSC gefunden hat (siehe Abschnitt 2.4.1). Da der pU für das gesamte Anwendungsgebiet recherchiert, ist auch die Vollständigkeit des Studienpools für Fragestellung 1 infrage zu stellen. Dies bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 1 keine relevante Evidenz vorlegt.

Wie auch schon in der Dossierbewertung A13-27 [1] von Vismodegib liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib vor. Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens bei smBCC die einarmigen Interventionsstudien SHH4476g (ERIVANCE, pivotale Zulassungsstudie) [5], MO25616 (STEVIE) [6], SHH4811g (US-EAP) [7] und die Phase-I-Studie SHH3925g [8] ein. Neben diesen 4 Studien legt der pU außerdem eine

Extensionsstudie („aus Gründen der Vollständigkeit“) und eine Analyse von gepoolten Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor. In diesen beiden Studien wurden Patienten mit metastasiertem BCC (mBCC) untersucht (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Allerdings wurden die Patienten mit asymptomatischem mBCC nicht abgegrenzt von Patienten mit smBCC.

Bereits in der Erstbewertung von Vismodegib wurde festgestellt, dass in den 4 Interventionsstudien Patienten mit smBCC nicht von Patienten mit asymptomatischem mBCC abzugrenzen sind. Für eine ausführliche Beschreibung siehe Dossierbewertung A13-27 [1]. Der pU legt hierzu keine anderen Daten als in seinem ersten Dossier vor und argumentiert vergleichbar zum ersten Dossier. Die vom pU vorgelegten Daten zu smBCC bleiben daher nicht verwertbar.

Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen des pU ab, der die oben genannten Studien für seine Nutzenbewertung von Vismodegib bei Patienten mit smBCC heranzieht.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt in seinem Dossier für Fragestellung 1 (Patienten mit smBCC) keine geeigneten Daten zum Vergleich von Vismodegib mit BSC vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für Patienten mit smBCC damit nicht belegt.

### **2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit smBCC legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vismodegib beansprucht.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## 2.4 Fragestellung 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vismodegib (Stand zum 20.12.2015)
- bibliografische Recherchen zu Vismodegib (letzte Suche am 23.11.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Vismodegib (letzte Suche am 16.11.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.11.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vismodegib (letzte Suche am 02.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Vismodegib (letzte Suche am 21.03.2016)
- orientierende Recherche dazu, ob für den historischen Vergleich eine relevante Datenmenge von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU nicht berücksichtigt wurde (letzte Suche am 31.03.2016)

Die Recherche des pU zu Studien mit BSC ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Zudem schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den Ausschluss von Verfahren, die gemäß G-BA in der vorliegenden Indikation unter BSC zu subsumieren sind (wie photodynamischer Therapie), und für die Indikation laBCC zugelassener Arzneimittel unangemessen ein. Bereits über eine orientierende Recherche zu Studien mit BSC im Anwendungsgebiet von Vismodegib wurde die Studie Horn 2003 [9] identifiziert. Diese Studie ist relevant, da sie Patienten mit laBCC betrachtet, die mit photodynamischer Therapie behandelt werden. Somit ist der Studienpool des pU unvollständig.

Darüber hinaus führt der pU eine Recherche zu Evidenz zu Spontanremissionen bei fortgeschrittenem BCC und eine Zentrenbefragung zu Spontanremissionen durch. Beide sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.6.2.3.1).

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Für die Fragestellung 2 liegen, wie auch schon für die Erstbewertung von Vismodegib, keine RCT und nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pU schließt in seine

Bewertung 4 einarmige Studien zu Vismodegib ein, die er bereits in seinem ersten Dossier eingeschlossen hat [10]. Es handelt sich dabei um die Studien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und die Phase-I-Studie SHH3925g. Diese Studien wurden bereits in der Erstbewertung von Vismodegib bezüglich ihrer Populationen und der Verabreichung von Vismodegib für die Nutzenbewertung der Fragestellung zu Patienten mit laBCC als prinzipiell relevant angesehen [1]. Für eine detaillierte Beschreibung dieser Studien siehe ebenda.

In seinem neuen Dossier legt der pU aktualisierte Daten aus den Studien ERIVANCE und STEVIE vor. Für die Studie ERIVANCE handelt es sich um die Aktualisierung der final-konfirmatorischen Analyse vom 26.11.2010 nach 30 Monaten („30-Monats-Update“, Datenschnitt: 30.05.2013). Für die Studie STEVIE handelt es sich um die Studienergebnisse auf Grundlage von 500 eingeschlossenen Patienten gegenüber 300 Patienten im ersten Dossier (Datum: 06.11.2013). Die Vorlage dieser Daten ist eine Befristungsaufgabe des G-BA zur erneuten Bewertung des Arzneimittels [11] (siehe auch Abschnitt 2.5).

Neben den 4 Interventionsstudien legt der pU weitere Evidenz vor. Darunter sind 3 einarmige Beobachtungsstudien, 1 Extensionsstudie („aus Gründen der Vollständigkeit“) und eine Analyse zu gepoolten UE-Daten. Die Vorlage dieser gepoolten Analyse war ebenfalls eine Befristungsaufgabe des G-BA. Zu weiterführenden Details zur vom pU neu vorgelegten Evidenz siehe Abschnitt 2.6.2.3.2.

Der pU identifiziert keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patienten mit laBCC.

### **Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz und Argumentation**

Dem Vorgehen des pU zur Herleitung des Zusatznutzens von Vismodegib wird aus mehreren Gründen nicht gefolgt. Erstens gibt der pU an, keine Studien zu BSC identifiziert zu haben. In der vorliegenden Dossierbewertung wurde jedoch durch eine orientierende Recherche eine relevante Studie (Horn 2003) sowie 2 potenziell relevante Studien zu BSC identifiziert. Damit ist der Studienpool des pU für die Nutzenbewertung unvollständig. Zweitens ist die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) im Dossier nicht adäquat. Der pU zeigt keine Daten zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ORR. Ebenso fehlen Angaben zu Größe, Anzahl und Lokalisation der laBCC-Läsionen, die eine Beurteilung der Patientenrelevanz – insbesondere eines teilweisen Ansprechens – erlauben würden. Drittens stützt die Studie Horn 2003 die vom pU formulierte Annahme des fehlenden Ansprechens unter BSC nicht, da in dieser Studie hohe Raten des vollständigen Ansprechens erreicht wurden. Viertens werden in der Studie von Horn 2003 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) berichtet; der pU gibt aber an, dass das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) unter BSC unbekannt sei. Die SUE-Rate könnte damit unter Vismodegib höher liegen als unter BSC.

Die Argumentation des pU zur Ableitung des Zusatznutzens entspricht jener aus dem ersten Dossier zu Vismodegib. Sie beruht auf denselben Annahmen, die der pU schon im ersten

Dossier getroffen hatte: da es „keine Belege“ für Spontanremissionen gebe und unter einer BSC-Behandlung die ORR 0 % betrage, sei eine Veränderung in den vom pU dargestellten Studien auf Vismodegib zurückzuführen. Zudem zeigten die Daten zu UE laut pU keine neuen Erkenntnisse gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren und „keine neuen Befunde“. Das Ergebnis unter BSC-Behandlung wird vom pU für die Endpunkte Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE als „nicht bekannt“ angegeben.

Der pU führt eine ergänzende Analyse unter der Annahme eines „hypothetischen BSC-Arms“ durch. Er berechnet unter verschiedenen Annahmen, wie hoch die Ansprechrate unter BSC in einer vergleichenden Studie sein dürfte, sodass der Behandlungseffekt durch Vismodegib noch statistisch signifikant wäre. Dem zufolge müsse beim laBCC die Ansprechrate unter BSC oberhalb von 25 % liegen, damit kein statistisch signifikanter Vorteil von Vismodegib gegenüber BSC mehr festzustellen sei. Dies sei laut pU insgesamt sehr unwahrscheinlich.

Da der pU von fehlendem Ansprechen unter BSC ausgeht, sucht er für das neu vorgelegte Dossier auch nach Evidenz zu Spontanremissionen, identifiziert aber keine. Er geht daher davon aus, dass es keine Spontanremission gibt.

Wie bereits beschrieben, hat der pU die einarmige Studie Horn 2003 nicht über seine Suche nach Studien mit BSC identifiziert. Die Studie erfüllt die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Intervention in dieser Studie war die photodynamische Therapie. In die Studie Horn 2003 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die mindestens eine BCC-Läsion aufwiesen, die als schwierig zu behandeln eingestuft wurde. Die Definition der Autoren von schwierig zu behandeln entspricht der Definition von laBCC. Diese Studie wird somit als relevante Studie für die zweckmäßige Vergleichstherapie eingestuft.

Als Annäherung dazu, ob das Vorgehen und die Annahmen des pU zu Ergebnissen unter BSC gerechtfertigt sind, werden im Folgenden die laBCC-bezogenen Einschlusskriterien, die Operationalisierungen des Endpunkts ORR sowie Ergebnisse zu diesem Endpunkt und zu SUE sowie Todesfällen aus den Studien ERIVANCE und Horn 2003 betrachtet. Der pU stützt seine Nutzenbewertung maßgeblich auf die Studie ERIVANCE.

### ***Darstellung der Studien ERIVANCE und Horn 2003***

Tabelle 5 stellt die laBCC-bezogenen Einschlusskriterien und die Operationalisierungen von vollständigem Ansprechen der Studien ERIVANCE und Horn 2003 dar.

Tabelle 5: IaBCC-bezogene Einschlusskriterien und Operationalisierung von vollständigem Ansprechen in den Studien ERIVANCE und Horn 2003

Studie ERIVANCE	Studie Horn 2003
<b>IaBCC-bezogene Einschlusskriterien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wenigstens 1 histologisch bestätigte Läsion <math>\geq 10</math> mm, die als inoperabel eingestuft wurde oder für die eine Operation kontraindiziert war<sup>a</sup></li> <li>▪ Gründe für medizinische Kontraindikation für eine Operation umfassten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Rezidiv nach 2 oder mehr Operationen an derselben Stelle und kurative Resektion erschien unwahrscheinlich;</li> <li>▫ vermutete substanzielle Morbidität und / oder Deformation als Folge der Operation;</li> <li>▫ andere Gründe, die vor Einschluss des Patienten in die Studie zu klären waren</li> </ul> </li> <li>▪ Patienten waren mit Strahlentherapie vorbehandelt, sofern Strahlentherapie nicht kontraindiziert oder ungeeignet war<sup>b</sup>; Krankheitsprogression nach Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wenigstens 1 klinisch und histologisch dokumentiertes BCC (oberflächlich oder nodular), eingestuft als „schwierig zu behandeln“, bezogen auf <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ mögliche Komplikationen (z. B. Narbenbildung aus wiederherstellender Operation, Beeinträchtigung der normalen Funktion von Augenlid oder Lippen, postoperative Infektionen)</li> <li>▫ schlechtes kosmetisches Ergebnis</li> <li>▫ Entstellung oder Rezidiv nach konventioneller Therapie</li> </ul> </li> </ul> <p>„Schwierig zu behandeln“ war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lage mittig im Gesicht (Nase, nasolabial, Augenbereich) und am Ohr</li> <li>▪ große Ausdehnung (Durchmesser: <math>&gt; 20</math> mm an Extremitäten, <math>&gt; 30</math> mm an Rumpf oder Hals, oder <math>&gt; 15</math> mm im Gesicht)</li> <li>▪ Rezidiv nach 2 vorangegangenen Behandlungen innerhalb eines Jahres</li> <li>▪ Lage in durch Sonneneinstrahlung schwer geschädigtem Hautareal, in dem Operation oder Strahlentherapie aufgrund des Risikos für häufige Rezidive und des Auftretens neuer Läsionen unangemessen waren.</li> </ul>
<b>Operationalisierung von vollständigem Ansprechen</b>	
<p>Bewertung alle 8 Wochen und zur letzten Studienvisite: Gesamtansprechen ist ein kombinierter Endpunkt aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Klinischem Ansprechen<sup>c</sup> und keine Progression gemäß RECIST, oder</li> <li>▫ Klinisch stabile Erkrankung und vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß RECIST</li> </ul> <p>Definitionen von vollständigem Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinisches vollständiges Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen</li> <li>▫ Reepithelisierung der gesamten ulzerierten Fläche der Zielläsionen</li> <li>▫ Keine neuen Läsionen</li> <li>▫ Histologische Bestätigung des vollständigen Ansprechens</li> </ul> </li> <li>▪ Radiografische Bewertung mit RECIST: Verschwinden aller Ziel- und Nichtzielläsionen</li> </ul>	<p>Bewertung 3 Monate nach dem 1. Behandlungszyklus mit PDT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Läsionen in vollständiger klinischer Remission (Auswertung auf Ebene der Einzelläsion)</li> <li>▪ histologische Bestätigung des Ansprechens, bei positiver Histologie erfolgte Wiederholung der Behandlung und erneuter Bewertung nach 3 Monaten</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 5: laBCC-bezogene Einschlusskriterien und Operationalisierung von vollständigem Ansprechen in den Studien ERIVANCE und Horn 2003 (Fortsetzung)

<p>a: jeweils nach Einschätzung eines dermatologischen, Mund-/Kiefer-/Gesichts- oder plastischen Mohs-Chirurgen</p> <p>b: z. B. bei Überempfindlichkeit gegenüber Bestrahlung aufgrund einer genetischen Erkrankung wie Gorlin-Syndrom, aufgrund der Lage oder der kumulierten Strahlendosis aus vorherigen Therapien.</p> <p>c: klinisches Ansprechen kann vollständiges und teilweises Ansprechen umfassen</p> <p>BCC: Basalzellkarzinom; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; PDT: photodynamische Therapie</p>
---

Insgesamt waren die Einschlusskriterien für laBCC in den Studien ERIVANCE und Horn 2003 vergleichbar. Aus den Kriterien für „schwierig zu behandelnde“ Läsionen in der Studie Horn 2003 geht hervor, dass die dort eingeschlossenen Läsionen als laBCC anzusehen sind. Es ist davon auszugehen, dass die einzuschließenden Läsionen ungeeignet für eine operative Behandlung oder Strahlentherapie waren. Im Vergleich der Kriterien beider Studien wird deutlich, dass die Größe der einzuschließenden Läsionen bei Horn 2003 (mindestens 15 mm, unterschiedlich je nach Hautareal) die geforderte Mindestgröße in der ERIVANCE-Studie (10 mm) sogar übersteigt. Das ist insofern von Bedeutung, als die Größe und Lokalisation der BCC-Läsionen wesentlich für die Beurteilung der Patientenrelevanz des Behandlungserfolges ist (siehe unten, Überschrift „Darstellung des pU der Ergebnisse zum Ansprechen ist nicht adäquat“).

In der Studie ERIVANCE ist die ORR als kombinierter Endpunkt operationalisiert. Hierbei wird nach vollständigem und teilweisem Ansprechen, sowie stabiler Erkrankung und Progression unterschieden. In den Endpunkt gehen Informationen zur Ausdehnung des Tumors, zur Ulzeration bzw. Reepithelisierung, zum Auftreten neuer Läsionen und zum radiografischen Ansprechen ein. Ein vollständiges Ansprechen ist bei vollständigem, histologisch bestätigtem Verschwinden der Zielläsionen gegeben, wenn keine neuen Läsionen auftreten. Dies ist weitgehend mit der Operationalisierung des vollständigen Ansprechens in der Studie Horn 2003 vergleichbar.

Da sowohl die einzuschließenden Patienten mit laBCC als auch die Operationalisierung des Endpunkts vollständiges Ansprechen in den Studien ERIVANCE und Horn 2003 vergleichbar sind, werden zur Überprüfung der Annahmen des pU die Ergebnisse beider Studien betrachtet. Tabelle 6 stellt die Ergebnisse zum objektiven vollständigen und teilweisen Tumoransprechen dar.

Tabelle 6: Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen bei Patienten mit laBCC in den Studien ERIVANCE und Horn 2003

Endpunkt	Studie ERIVANCE		Studie Horn 2003	
	Datenschnitt: 26.11.2010 <sup>a</sup>	Datenschnitt: 29.11.2012 <sup>b</sup>	3 Monate nach Behandlung	24 Monate nach Behandlung
	<i>Auswertung von Patienten mit histologisch bestätigtem laBCC-Befund zu Studienbeginn</i>		<i>Auswertung von laBCC-Befunden (Patienten und Läsionen) mit Endpunkterhebung</i>	
<b>vollständiges Ansprechen</b>	N = 63 n (%)	N = 63 n (%)	N = 83; N <sub>L</sub> = 105 n (%)	N = 65 <sup>c</sup> ; N <sub>L</sub> = 71 <sup>d</sup> n (%)
Anzahl Patienten	13 (21 <sup>e</sup> )	14 (22 <sup>e</sup> )	62 (75) <sup>f</sup>	51 <sup>g</sup> (78 <sup>e</sup> )
Anzahl Läsionen	k. A.	k. A.	81 (77) <sup>f</sup>	54 (76 <sup>e</sup> )
			<i>Auswertung von laBCC-Befunden (Patienten und Läsionen) mit und ohne Endpunkterhebung</i>	
			N = 85; N <sub>L</sub> = 108 n (%)	N = 85; N <sub>L</sub> = 108 n (%)
Anzahl Patienten			62 (73 <sup>e</sup> ) <sup>f</sup>	51 (60 <sup>e</sup> )
Anzahl Läsionen			81 (75) <sup>f</sup>	54 (50 <sup>e</sup> )
<b>teilweises Ansprechen</b>			Keine Angaben zu Ergebnissen zum teilweisen Ansprechen berichtet	
Anzahl Patienten	14 (22 <sup>e</sup> )	16 (25 <sup>e</sup> )		
Anzahl Läsionen	k. A.	k. A.		

a: IRF-Bewertung; final konfirmatorischer Datenschnitt, ca. 21 Monate nach Studienbeginn (Studienbeginn: 10.02.2009)

b: IRF-Bewertung; ca. 45 Monate nach Studienbeginn („24-Monats-Update“); für den Datenschnitt 30 Monate nach dem final konfirmatorischen Datenschnitt („30-Monats-Update“, 30.05.2013) sind keine IRF-bewerteten Ergebnisse vorhanden, daher werden ersatzweise die Werte des „24-Monats-Update“ verwendet.

c: eigene Berechnung: 68 Patienten mit vollständigem Ansprechen nach 12 Monaten, abzüglich Patienten mit laBCC, die nicht den Einschlusskriterien der Autoren entsprachen (n = 1) oder die die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben (n = 2)

d: eigene Berechnung; 80 Läsionen mit vollständigem Ansprechen nach 12 Monaten abzüglich Läsionen die nicht den Einschlusskriterien der Autoren entsprachen (n = 1), Läsionen von Patienten, die nicht zur Nachbeobachtung nach 24 Monaten erschienen (n = 6) oder die die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben (n = 2)

e: eigene Berechnung

f: histologisch bestätigt

g: eigene Berechnung; 68 Patienten mit vollständigem Ansprechen nach 12 Monaten abzüglich Patienten mit BCC, die nicht den Einschlusskriterien der Autoren entsprachen (n = 1), die die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben (n = 2), die bis Monat 24 ein Rezidiv erlitten (n = 9) oder die verstarben (n = 5)

IRF: Independent Review Facility; k. A.: keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; N<sub>L</sub>: Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten/Läsionen mit Ereignis



*Darstellung des pU der Ergebnisse zum Ansprechen ist nicht adäquat*

Der Endpunkt ORR ist in der Studie ERIVANCE ein kombinierter Endpunkt, der unter anderem Ulzerationen, aber auch Bildgebung umfasst (siehe Tabelle 5). Für die Bewertung der Patientenrelevanz der Ansprechraten ist es erforderlich, die Ergebnisse zu allen Einzelkomponenten darzustellen. So können Komponenten, die gegebenenfalls patientenrelevant sind, wie symptomatische Ulzerationen, entsprechend interpretiert werden. Dies wurde bereits in der Dossierbewertung A13-27 zu Vismodegib ausführlich kommentiert.

Der G-BA hat in seiner Beschlussfassung im ersten Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls auf die Bedeutung der Darstellung der Einzelkomponenten hingewiesen. Demzufolge sei eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission als patientenrelevant zu betrachten. Zur sicheren Beurteilung des Ansprechens einzelner Läsionen und der Dauer des Ansprechens fordert der G-BA eine „einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes“ der ORR nach Befristung. Dabei sollen Anzahl, Größe, Lokalisationen und Läsionen beschrieben werden [11].

Der pU liefert keine Daten, die eine Beurteilung des Ansprechens auf Basis von Einzelkomponenten ermöglichen. Seine Beschreibung im Dossier zur Operationalisierung des Endpunktes ORR ist zwar ausführlicher, inhaltlich unterscheidet sie sich aber nicht von seinem ersten Dossier. Einzige Angaben, die sich in seinem Dossier zu einzelnen Läsionen finden, sind Angaben zur prozentualen Verteilung der Läsionen auf verschiedene Hautareale auf Populationsebene zu Studienbeginn sowie eine Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl von Läsionen zu Studienbeginn. Diese Angaben lassen allerdings keine patientenindividuelle Beurteilung der Relevanz des Ansprechens zu. Der pU führt zur Herleitung des Zusatznutzens von Vismodegib eine Ansprechrates von 42,9 % an (Datenschnitt der Studie ERIVANCE: 26.05.2011). Es ist davon auszugehen, dass bei vollständigem Ansprechen die Wahrscheinlichkeit höher als bei teilweisem Ansprechen ist, dass es sich um eine patientenrelevante Verbesserung handelt. Für Patienten mit teilweisem Ansprechen kann über die Relevanz des Ansprechens ohne Angaben zu Größe und Lokalisation der Läsionen allerdings generell keine Aussage gemacht werden.

Anstelle der Darstellung der Einzelkomponenten des Endpunktes ORR will der pU seine Beschreibung der Operationalisierung des Endpunktes mit einer Analyse unterstützen, die zeigen soll, dass in der Studie ERIVANCE patientenrelevantes Tumoransprechen erfasst wurde. Nach Aussage des pU konnte nur für einen von 38 Patienten mit objektivem Ansprechen das Tumoransprechen ausschließlich auf bildgebende Verfahren zurückgeführt werden. Für die anderen 37 Patienten wurde das Ansprechen demnach aufgrund „klinischer Tumorbewertung“ berichtet.

Die Rückschlüsse des pU aus der oben genannten Analyse sind aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar. Eine Unterscheidung zwischen vollständigem und teilweisem Ansprechen trifft der pU nicht. Zudem beschreibt der pU nicht, was unter „klinischer Tumorbewertung“

zu verstehen ist. Die Analyse ist zur Beurteilung der Patientenrelevanz des Ansprechens daher nicht geeignet.

*Annahme einer Ansprechrate von 0 % unter BSC nicht gerechtfertigt*

Die Studie Horn 2003 zeigt, dass unter BSC, in diesem Fall photodynamischer Therapie, durchaus nennenswerte Ansprechraten beobachtet werden können. Die Rate des vollständigen Ansprechens bei den untersuchten Läsionen beträgt 3 Monate nach Behandlung 77 %, auf Ebene der Patienten 75 %. Nach 24 Monaten zeigten bei Ersetzung fehlender Werte durch „kein Ereignis“ (worst-case-Analyse) noch 50 % der ursprünglich beobachteten Läsionen ein vollständiges Ansprechen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Läsionen mit photodynamischer Therapie teilweise bis zum vollständigen Ansprechen behandelt werden können. Die Ansprechraten unter photodynamischer Therapie liegen in der Studie Horn 2003 deutlich über den vom pU unter BSC angenommenen Ansprechraten von 0 % und 25 %.

Aufgrund der aus der Studie Horn 2003 vorliegenden Daten erübrigt sich auch die Frage nach Spontanremissionen von laBCC.

Neben der Studie von Horn 2003 wurden über die selbst durchgeführte orientierende Recherche außerdem die Studien Vinciullo 2005 [12] und Eibenschutz 2008 [13] identifiziert, in denen ebenfalls eine photodynamische Therapie eingesetzt worden war. Die Patienten in diesen Studien wiesen vermutlich zumindest teilweise laBCC auf. In der Studie Vinciullo 2005 wurden Patienten mit schwierig zu behandelnden Läsionen insbesondere im Gesichtsbereich untersucht, in der Studie Eibenschutz 2008 Patienten mit großen Läsionen ab 4 cm Durchmesser. In der Studie Eibenschutz 2008 lagen 13 von 19 eingeschlossenen Läsionen gesichtsmittig, am Ohr oder in schwer sonnengeschädigten Hautarealen. Aus den Studienpublikationen ging nicht hervor, ob die betrachteten Patienten bzw. Läsionen für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet waren. Die Relevanz dieser beiden Studien war für die Nutzenbewertung daher nicht abschließend einschätzbar. Vorbehaltlich der beschriebenen Unklarheiten wurden für beide Studien im Vergleich zur Studie Horn 2003 ähnliche oder sogar höhere Raten des vollständigen Ansprechens berichtet (Vinciullo 2005: 3 Monate: 90 %; 24 Monate: 78 %; Eibenschutz 2008: 6 Monate: 95 %; 36 Monate: 53 %; alle Angaben beruhen auf Läsionen, nicht auf Patienten mit Läsionen).

Selbst wenn der pU demnach eine adäquate Analyse der ORR-Daten vorgelegt hätte, liegt keine Überlegenheit von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da die identifizierten Daten zu BSC bei Patienten mit laBCC die zugrundeliegende Annahme des pU zum Ansprechen bei BSC nicht rechtfertigen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur ORR für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies gilt folglich auch für die vom pU vorgelegten Daten zur Dauer des Ansprechens, da sie auf derselben Operationalisierung zur Ansprechrate beruhen, wie der Endpunkt ORR selbst.

*Schaden von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Die Annahme des pU, das Auftreten von UE unter BSC sei nicht bekannt und damit ein Vergleich von Vismodegib und BSC nicht möglich, ist auf Basis der Ergebnisse aus der Studie Horn 2003 nicht gerechtfertigt. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse zu SUE aus den Studien ERIVANCE und Horn 2003.

Tabelle 7: Ergebnisse zum Endpunkt SUE und Tod bei Patienten mit laBCC in den Studien ERIVANCE und Horn 2003

Endpunkt	Studie ERIVANCE		Studie Horn 2003	
	Datenschnitt: 26.11.2010 <sup>a</sup>	Datenschnitt: 30.05.2013 <sup>b</sup>	3 Monate nach Behandlung	24 Monate nach Behandlung
	N = 71	N = 71	N = 94	N = 94
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>SUE</b>				
Anzahl Patienten	19 (27) <sup>c</sup>	28 (39) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>d</sup>	0 (0) <sup>d</sup>
<b>Todesfälle</b>				
Anzahl Patienten	9 (13)	16 (23)	k. A.	5 (5)

a: IRF-Bewertung; final konfirmatorischer Datenschnitt, ca. 21 Monate nach Studienbeginn (Studienbeginn: 10.02.2009)  
b: 30 Monate nach Datenschnitt zur final-konfirmatorischen Analyse („30-Monats-Update“)  
c: Hierunter sind 6 (26.11.2010) und 7 (30.05.2013) Todesfälle aus UE dokumentiert; hierzu unterschiedliche Angaben im Studienbericht.  
d: unklar, ob nur behandlungsbedingte SUE gemeint sind, da laut Angabe im Text auch keine Todesfälle verzeichnet wurden; Angabe zu Todesfällen aus Flussdiagramm der Publikation.  
k. A.: keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl aller behandelten Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

In der Studie ERIVANCE hatten zum Datenschnitt vom 30.05.2013 fast 40 % der Patienten ein SUE. Laut Angaben des pU ereigneten sich im Laufe der Studie 16 Todesfälle (23 %). Dagegen wurden in der Studie Horn 2003 keine SUE und 5 Todesfälle (5 % der behandelten Patienten) berichtet [9].

Die SUE-Raten von ca. 40 % unter Vismodegib könnten damit höher liegen, als die in der Studie Horn 2003 unter photodynamischer Therapie berichtete Rate von 0 %.

#### 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit laBCC keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit laBCC, für die eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, legt der pU keine

geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vismodegib beansprucht.

#### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vismodegib.

Tabelle 8: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit smBCC	BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit smBCC einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit laBCC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Auflagen des G-BA zur erneuten Befassung zum Zusatznutzen

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Vismodegib unter anderem Folgendes aufgeführt [11]:

- 1) „*Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.*“
- 2) „*Der pharmazeutische Unternehmer legt keine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ vor, die eine sichere Beurteilung des Ansprechens der einzelnen Läsionen (wie Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen) der Patienten sowie die langfristige Dauer des Ansprechens ermöglichen. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung ebenfalls vorzulegen.*“

Der pU legt in seinem Dossier Daten zu Punkt 1 vor. Nicht nachgekommen ist der pU der Auflage zur einwandfrei geführten Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunkts ORR (Punkt 2). Es fehlt die Darstellung von Ergebnissen zu den

Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts und es fehlen Daten zu Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in der Erstbewertung von Vismodegib im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Dossierbewertung A13-27) kommentiert wurden, sich im Vergleich zu dieser unterscheiden oder ergänzt werden. Ansonsten wird auf die erste Nutzenbewertung verwiesen.

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Patienten mit smBCC BSC (gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, benennt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dies entspricht zunächst der Festlegung des G-BA. Bei Darstellung seiner Fragestellung schränkt der pU dann allerdings die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit smBCC ein, indem er beschreibt, dass für diese Patienten weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet sei. Dieser Einschränkung des pU wird nicht gefolgt.

Über die oben beschriebene Einschränkung hinaus schränkt der pU in den für die Studienselektion definierten Kriterien dann ein, was aus seiner Sicht unter BSC zu verstehen ist. Dies entspricht nicht den Therapieoptionen, die der G-BA im vorliegenden Fall unter BSC subsumiert (siehe Kommentierung in Abschnitt 2.6.2.1).

Insgesamt wird für die vorliegende Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU bezieht auf den Vergleich von Vismodegib mit BSC für Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC auf Basis von, aus Sicht des pU, patientenrelevanten Endpunkten. Dafür soll die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden.

Da für Patienten mit smBCC und laBCC für die zweckmäßige Vergleichstherapie in 2 Therapieoptionen zu unterscheiden ist, werden für die vorliegende Nutzenbewertung, abhängig von den Populationen, 2 Fragestellungen unterschieden:

- Fragestellung 1: erwachsene Patienten mit smBCC
- Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist

Seine Ein- und Ausschlusskriterien führt der pU jeweils für RCT, nicht randomisierte kontrollierte Studien und weitere Untersuchungen auf. Für weitere Untersuchungen trennt er dann nachvollziehbar zwischen Studien für Vismodegib und Studien für BCS. Den vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird nicht umfassend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

### **Intervention – Studien zu BSC**

Der pU definiert als Einschlusskriterien für BSC „alle bei laBCC oder mBCC patientenindividuell anwendbaren Maßnahmen der BSC“ und führt „Schmerztherapie, Wundversorgung, Behandlung von Wundinfektionen, Blutungen, Ulzerationen, Juckreiz, Psychotherapie, usw.“ auf. Explizit von ihm ausgeschlossen werden unter anderem Operation, Bestrahlung, photodynamische Therapie, topische Therapien mit 5-Fluorouracil, Imiquimod oder Ingenolmebutat.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zum einen sind laut Festlegung des G-BA Operation und Bestrahlung für Patienten mit smBCC durchaus geeignete Maßnahmen der BSC, sofern sie für die Patienten individuell geeignet sind. Zum anderen sind laut Abschnitt I der Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Vismodegib [4] die nichtmedikamentösen Verfahren photodynamische Therapie mit Aminolaevulinsäure-Estern, Kryotherapie, Kürettage, Elektrodesikkation und Lasertherapie im Rahmen der GKV erbringbare Leistungen. Ebenso sind laut Abschnitt II die Arzneimittel 5-Fluorouracil, Imiquimod und Methyl (5-amino-4-oxopentanoat)hydro-chlorid im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Bei Letzteren wird explizit darauf hingewiesen, dass sie zur Anwendung kommen können, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten, darunter Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet erscheinen. Die vom pU akzeptierten BSC-Maßnahmen stellen daher nach der BSC-Definition des G-BA eine nicht angemessene Einschränkung dar. Studien mit diesen Therapien werden daher in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

### **Endpunkte**

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die Kommentierung zum Endpunkt des Tumoransprechens findet sich in Abschnitt 2.3.2. Da keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), wird auf eine weitere Kommentierung verzichtet und auf die Dossierbewertung A13-27 verwiesen.



## **Studientyp**

Für die Bewertung des pU soll die bestverfügbare Evidenz eingeschlossen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare Evidenz identifiziert sei, sollten „Quellen und Daten“ niedriger Evidenzstufe aus der Bewertung ausgeschlossen werden.

Grundsätzlich wird dem Vorgehen des pU gefolgt, wobei die Relevanz und Aussagekraft der einzelnen Studien jeweils zu prüfen ist.

### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib keine geeigneten Daten vorlagen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers sowie in 2 separaten Dokumenten [14,15].

## **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU zu RCT unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Mit dieser Suche wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### **Nicht randomisierte vergleichende Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Vismodegib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Vismodegib durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Vismodegib ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels einfacher Boolescher Suche in PubMed die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Mit dieser Suche wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

## **Weitere Untersuchungen – historischer Vergleich**

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Vismodegib und zu BSC durchgeführt.

Die Recherche des pU zu Vismodegib ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Hingegen ist die Recherche des pU zu BSC nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat z. B. in MEDLINE die Suche nach BSC mit unspezifischen Begriffen wie „supportive care“ oder „palliative care“ eingeschränkt. Ein Vergleich mit dem Filter von Sladek 2007 [16] macht deutlich, dass für eine allgemeine Suche nach „Best supportive Care“ hier eine breitere Variation an Freitextbegriffen und Schlagwörtern notwendig ist. Dies bestätigt auch ein Abgleich mit BSC-Referenzen aus anderen Dossiers, die mit der Suchsyntax des pU nicht gefunden werden konnten [17,18]. Vielmehr hätte der pU auch eine Suche nach konkreten Interventionen in Betracht ziehen müssen, die als BSC in der gesuchten Indikation eingesetzt werden.

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Vismodegib und zu BSC durchgeführt.

Die Recherche des pU zu Vismodegib ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Hingegen die Recherche des pU zu BSC ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für EU Clinical Trial Register. Eine Überprüfung der 4 vom pU angegebenen Suchabfragen ergab 100 bzw. 334 Treffer für Suchabfrage 2 und 3, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 0 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären. Der pU hat in den Suchabfragen zusammengesetzte Suchbegriffe ohne Klammer dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zu Vismodegib für weitere Untersuchungen ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels einfacher Boolescher Suche in PubMed die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine zusätzliche relevante Studie zu Vismodegib.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Studien mit BSC hingegen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auch aufgrund der beschriebenen Mängel bei den Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.6.2.1) ist damit die Informationsbeschaffung generell als ungeeignet einzustufen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, erfolgte eine orientierende Recherche in PubMed dazu, ob eine relevante Datenmenge von weiteren Untersuchungen zu BSC vom pU nicht berücksichtigt wurde. Hier wurde zum einen die relevante Studie Horn 2003 gefunden, in der Patienten mit laBCC mit einer photodynamischen Therapie behandelt wurden. Zum anderen wurden mit Vinciullo 2005 und Eibenschutz 2008 2 weitere Studien zum Ansprechen von BCC unter photodynamischer Therapie gefunden, die zumindest potenziell relevant sind (siehe Abschnitt 2.4.1). Diese Therapie wird auch in den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA genannt [4]. Damit ist der Studienpool des pU zu BSC unvollständig. Auf eine weitergehende systematische Recherche wird daher verzichtet.

### **Weitere Untersuchungen – Auftreten von Spontanremissionen**

Der pU stellt Ergebnisse einer Recherche [14] sowie ergänzend die Ergebnisse einer Befragung von dermatoonkologischen Zentren [15] zum Auftreten von Spontanremissionen vor. Diese Informationsbeschaffung führt der pU jeweils durch, um die Frage zu beantworten, ob und in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen BCC zu erwarten sind.

Die Informationsbeschaffung des pU zum Auftreten von Spontanremissionen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Ergebnisse der Studie Horn 2003 zeigen, dass die Annahme des pU, unter BSC träte kein Ansprechen von laBCC-Läsionen auf, nicht zutrifft (siehe Abschnitt 2.4.1). Damit ist die Frage nach dem Auftreten von entsprechenden Spontanremissionen hinfällig.

Für die Zentrenbefragung des pU ist zudem anzumerken, dass diese prinzipiell nur ein sehr selektives Bild der Fragestellung liefern kann. Außerdem haben aus insgesamt 42 angefragten Zentren letztendlich nur 8 an der Befragung teilgenommen.

### **2.6.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU legt neben einarmigen Interventionsstudien auch Beobachtungsstudien, eine Extensionsstudie sowie eine gepoolte Analyse zu UE vor. Vergleichende Studien liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vor.

Für Patienten mit smBCC liefert der pU keine über die Erstbewertung hinausgehenden Informationen zur Abgrenzung von Patienten mit smBCC und asymptomatisch metastasierender Erkrankung. Dies bleibt für die eingeschlossenen Studien weiter unklar. Für die Fragestellung 1 liegen somit keine relevanten Studien vor.

#### **Einarmige Interventionsstudien**

Der pU identifiziert keine kontrollierten Studien. Er identifiziert 4 einarmige Interventionsstudien (ERIVANCE, STEVIE, US-EAP, SHH3925g). Die Interventionsstudien wurden vom pU bereits im ersten Dossier zu Vismodegib vorgelegt. Sie wurden in der Erstbewertung von Vismodegib beschrieben und prinzipiell für die Fragestellung 2 (Patienten mit laBCC) als relevant angesehen.

Nach Ablauf der Befristung des G-BA Beschlusses legt der pU im neuen Dossier für die Studie ERIVANCE Daten aus einem neuen Datenschnitt vor und für die Studie STEVIE Daten aus weiteren Interimsanalyse, die der pU in Modul 4 A seines Dossiers präsentiert (weitere Beschreibungen siehe Abschnitt 2.4.1).

#### **Einarmige Beobachtungsstudien**

Neben den 4 Interventionsstudien schließt der pU 3 Beobachtungsstudien ein (RegiSONIC, NIELS, Viscusi & Hanke 2015). Diese liegen im neuen Dossier erstmals vor. Alle 3 Studien schließen laut pU Patienten mit laBCC ein, die Studie RegiSONIC auch Patienten mit mBCC. Aus dieser Studie betrachtet der pU allerdings ausschließlich die Patienten mit laBCC in seiner Bewertung.

Das Vorgehen des pU, diese Studien einzuschließen, ist nicht nachvollziehbar. Der pU plant, nur Studien der bestverfügbaren Evidenz einzuschließen und „Quellen und Daten“ niedriger Evidenzstufe aus der Bewertung auszuschließen, was nachvollziehbar ist (siehe Abschnitt 2.6.2.1). Zudem schließt der pU auch durchaus Studien aufgrund dieses Kriteriums aus. Die vom pU eingeschlossenen Beobachtungsstudien werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie nicht der höchsten gefundenen Evidenzstufe entsprechen, und somit weder die Einschlusskriterien des pU noch die der vorliegenden Nutzenbewertung erfüllen. Diese Studien werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

**Extensionsstudie SHH4437g**

Der pU stellt für UE „aus Gründen der Vollständigkeit“ die Studie SHH4437g dar. Hierbei handelt es sich um eine Extensionsstudie mit Patienten aus 4 anderen Studien des pU (SHH3925g, SHH4429g, SHH4593g und SHH4610g). Die Patienten erhielten in der Studie SHH4437g nach Beendigung ihrer Teilnahme an der jeweiligen Vorgängerstudie Vismodegib. Der pU begründet sein Vorgehen, diese Studie erst am Ende seiner Bewertung der Vollständigkeit halber darzustellen, damit, dass die Ergebnisse zur „Safety-Analyse“ der Studie SHH3925g „konform“ mit „dem etablierten Sicherheitsprofil von Vismodegib“ seien, aus der Extensionsstudie „keine neuen Sicherheitsaspekte resultierten“ und alle Patienten der Studie SHH4437g in der vom pU ebenfalls vorgelegten Analyse von gepoolten UE-Daten (siehe unten) berücksichtigt worden seien.

Die Studie SHH4437g wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Allerdings nicht aus den vom pU genannten Gründen, sondern weil zum einen Patienten, die bereits in der Studie SHH3925g eingeschlossen waren, mehrfach in der Bewertung von UE eingehen würden. Zum anderen wurden in der Extensionsstudie sowohl Patienten mit laBCC als auch mBCC untersucht, die nicht getrennt voneinander ausgewertet wurden. Die Studie SHH4437g wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

**Analyse zu gepoolten UE-Daten**

Der pU legt Ergebnisse der gepoolten Analyse zu UE vor (vom pU bezeichnet als „gepoolte Sicherheitspopulation“). In dieser Analyse werden Patienten aus den Studien ERIVANCE, SHH3925g, SHH4437g und SHH4610g berücksichtigt. Es wurde dabei nicht zwischen Patienten mit laBCC und mBCC unterschieden. Die Population umfasste insgesamt 138 Patienten, davon 104 aus der Studie ERIVANCE und 33 aus der Studie SHH3925g. Da somit ca. 2 Drittel der dort eingeschlossenen Patienten bereits bei Bewertung der Studie ERIVANCE berücksichtigt wurden, und überdies aus beiden Studien sowohl Patienten mit laBCC als auch mBCC eingeschlossen wurden, ist die Analyse für keine der beiden Fragestellungen verwertbar. Sie wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

**2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1).

**2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen.

### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen.

### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Die Ausführungen des pU in Modul 4 A des Dossiers zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

### **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU äußert sich zur Evidenzstufe, Studienqualität und zur Validität der von ihm herangezogenen Endpunkte. Zusammenfassend sieht er vor dem Hintergrund der Seltenheit der beiden Indikationen smBCC und laBCC und der „sehr schlechten Evidenzlage“ die von ihm vorgelegte Evidenz als valide an.

Der pU ordnet alle von ihm eingeschlossenen Studien der Evidenzstufe IV zu. Dabei nennt er sowohl die Interventionsstudien ERIVANCE, STEVIE, US-EAP und SHH3925g als auch die Beobachtungsstudien RegiSONIC, NIELS und Viscusi & Hanke 2015 sowie die Ergebnisse der gepoolten Analyse von UE-Daten. Wie in Abschnitt 2.6.2.3.2 ausgeführt, werden ausschließlich die vorgelegten Interventionsstudien als prinzipiell relevant erachtet (Fragestellung 2 Patienten mit laBCC).

Der pU führt aus, dass sich durch den Vergleich von BSC mit Vismodegib auf Basis der Studie ERIVANCE im Dossier der „Evidenzgrad III“ ergebe. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da der pU im Dossier keine Daten zu BSC einschließt und somit auch keinen Vergleich durchführt. Den Annahmen des pU zu Ansprechraten bei Patienten mit laBCC auf BSC wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.4.1). Es liegt somit kein „Konstrukt, das einer retrospektiv vergleichenden Studie entspricht“ vor, wie vom pU geäußert.

Da der pU weder für die Fragestellung 1 (Patienten mit smBCC) noch für die Fragestellung 2 (Patienten mit laBCC) verwertbare Daten vorlegt, werden weitere Angaben des pU im obengenannten Abschnitt nicht kommentiert.

### **2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, zum Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens benennt der pU in Modul 1.

Für Patienten mit smBCC leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU wie schon im ersten Dossier zu Vismodegib keine ausreichende Abgrenzung der Population mit smBCC vornimmt (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit liegen keine Daten für Patienten mit smBCC vor.

Für Patienten mit laBCC leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vismodegib ab. Dies begründet er mit der hohen ORR unter Vismodegib im Vergleich zu der postulierten Annahme einer „fehlenden Wirksamkeit“ unter BSC. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben bestätigten laut pU die „eindeutige Wirksamkeit“ von Vismodegib. Zudem seien gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren keine neuen Erkenntnisse bezüglich Nebenwirkungen aufgetreten. Die aufgetretenen UE seien mit dem „bekannten Sicherheitsprofil“ von Vismodegib konsistent.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Da im Dossier des pU keine Vergleichsdaten dargestellt werden, ist der Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich mit BSC nicht beurteilbar. Der pU trifft Annahmen für das Ansprechen unter BSC, denen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt wird. Der Studienpool des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist unvollständig. Eine aus eigener orientierender Recherche identifizierte Studie an Patienten mit laBCC, die mit photodynamischer Therapie behandelt wurden, stützt die Annahme des pU zu fehlendem Ansprechen unter BSC nicht. Für nähere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 2.4.1.

Zusammenfassend ist für beide Fragestellungen ein Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib eingesetzt.



#### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Aus Sicht des pU ist die Generierung von Evidenz für laBCC und smBCC stark erschwert, da die Prävalenz dieser Erkrankungen mit einer Orphan-Indikation vergleichbar sei. Der pU benennt Gründe, warum ein paralleler Kontrollarm aus seiner Sicht ethisch nicht vertretbar sei. Aus Sicht des pU erscheint es vernünftig, auf eine externe Kontrolle zurückzugreifen. Der pU sieht die Bedingungen an eine externe Kontrollgruppe, die von der EMA formuliert wurden [19], als erfüllt an. Unter anderem führt er aus, dass es sich beim Endpunkt ORR um einen verlässlich vorhersagbaren objektiven Endpunkt handle, da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Spontanremissionen bekannt seien; bei der von ihm getroffenen Annahme des Ansprechens unter BSC liege ein sehr großer Behandlungseffekt von Vismodegib vor; zudem seien die Patienten austherapiert und außer BSC (welches laut pU keine Wirkung habe und auch nicht antitumorös wirke) existierten keine gegen den Tumor gerichteten Therapiemöglichkeiten mehr.

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass in einer Situation, in der keine RCT vorliegen, unter bestimmten Voraussetzungen nicht vergleichende Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können [20]. Anhand der identifizierten Daten aus Horn 2003 zum Ansprechen unter BSC ist die Annahme des pU zum fehlenden Ansprechen unter BSC nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 2.4.1). Da weitere Ausführungen des pU maßgeblich auf dieser Annahme beruhen, wird auf eine weitere Kommentierung der Argumentation des pU verzichtet.

#### **2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Bereits in der Erstbewertung von Vismodegib wurde dem nicht gefolgt. Für eine Begründung siehe die Dossierbewertung A13-27 [1]. Zu den Endpunkten ORR und Dauer des Ansprechens siehe Abschnitt 2.4.1.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das Basalzellkarzinom (BCC) allgemein und zum einen im lokal fortgeschrittenen, zum anderen im symptomatischen metastasierten Stadium ausführlich dar. Als Zielpopulation laut Fachinformation ist Vismodegib indiziert für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist oder mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) [21]

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Für die oben genannte Zielpopulation steht aus Sicht des pU derzeit keine andere effektive Therapieoption zur Verfügung. Er sieht den therapeutischen Bedarf vor allem in der Besserung der Begleitsymptomatik durch die Verringerung der Tumorgöße und möglicherweise Heilung der Erkrankung.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

###### **1) Anzahl der Patienten mit Basalzellkarzinom**

Im ersten Schritt ermittelt der pU die Inzidenzrate des BCC auf Basis eines inzidenzbasierten epidemiologischen Modells, das Daten aus 7 Landeskrebsregistern der Jahre 2003 bis 2012 einschließt [22]. Aufgenommen wurden nur Daten aus Registern, bei denen eine hohe Vollständigkeit der Fallmeldungen vermutet werden konnte und deren Inzidenzrate in den letzten beiden Jahren um weniger als 25 % vom Bundesland mit der höchsten Inzidenz abweicht. Zur Berechnung der Inzidenzraten bezieht der pU die Fallzahlen der Krebsregister auf die Bevölkerungszahlen der Einzugsgebiete der jeweiligen Krebsregister. Die auf diesem Weg ermittelten BCC-Inzidenzraten werden vom pU mit dem Faktor 1,3 multipliziert, da der pU annimmt, dass 30 % der BCC-Patienten ein Rezidiv- / Zweitumor erleiden [23]. Diese Patienten werden nicht erneut in den Registern ausgewiesen, so dass der Umfang der Behandlungsbedürftigen Fälle unter alleinigem Rückgriff auf Registermeldungen entsprechend unterschätzt wird.

Der pU extrapoliert die Anzahl der BCC-Neuerkrankten bis zum Jahr 2016 und berechnet die Inzidenzrate. Durch Multiplikation mit den Bevölkerungszahlen aus den Einzugsgebieten der Register und anschließender Hochrechnung auf die Wohnbevölkerung Deutschlands ergeben sich 211 256 Patienten, die neu an einem BCC erkrankt sind oder ein Rezidiv erleiden. Der pU gibt an, dass die Annahme eines linearen Anstiegs der Inzidenzrate bis zum Jahr 2016 zu

einer Überschätzung der prognostizierten Fallzahlen führen würde, da das im Jahr 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebs-Screening auch einen Anstieg der entdeckten Hautkrebsfälle bewirkt hat, der sich in den Registerdaten als vorübergehender Anstieg der Inzidenzraten bemerkbar macht [24]. Daher verwendete er bei seinen Ermittlungen des Basisszenarios ein Lin-Log-Modell.

## 2) Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

In einem weiteren Schritt schätzt der pU den Anteil der Patienten mit laBCC und smBCC an der Gesamtzahl der BCC-Erkrankungen. Dazu verwendet er Daten aus wissenschaftlichen Publikationen zu großen Behandlungskollektiven aus anderen Ländern [25,26]. In der schweizer Publikation von Dreier et al. (2014) [25,27] wurden von 9652 BCC-Patienten 11 mit einem laBCC identifiziert, was einem Anteil von 0,1139 % entspricht. In der Publikation von Nguyen-Nielsen et al. (2015) [26] wurden von 126 627 BCC-Patienten aus Dänemark über einen 14-jährigen Erhebungsverlauf 5 mit einem mBCC identifiziert, was einem Anteil von 0,0039 % entspricht.

Bei einem Übertrag der hier ermittelten Anteile auf alle vermuteten BCC-Patienten in Deutschland erwartet der pU für das Jahr 2016 241 Patienten mit laBCC und 10 Patienten mit smBCC. Hierbei handelt es sich um 2 Basisszenarien.

Zusätzlich gibt der pU eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation an. Dabei wird die obere Grenze des laBCC basierend auf einem einfachen linearen Regressionsmodell berechnet. Demnach ergeben sich für das Jahr 2016 bei 246 942 geschätzten Fällen einer BCC-Neuerkrankung inklusive Rezidive (gegenüber 211 256 bei der Verwendung eines Lin-Log-Modells, das die deutlich erhöhten Inzidenzraten nach Einführung des Hautkrebs-screensings in Deutschland berücksichtigt), eine Erwartungsfallzahl von 282 Patienten mit einem laBCC. Die untere Grenze für die Inzidenz des laBCC wird symmetrisch um das Basisszenario mit der gleichen Differenz wie zwischen Basisszenario und der oberen Grenze berechnet. Insgesamt rechnet der pU mit 200 Fällen als untere Grenze im Jahr 2016.

Die obere Grenze des smBCC wird auf alleiniger Grundlage der zuvor beschriebenen Daten der Landeskrebsregister anstatt auf Basis der Publikation von Nguyen-Nielsen et al. (2015) [26] geschätzt. In den ausgewählten Landeskrebsregistern wurden unter 350 405 erfassten BCC-Patienten 148 mit einem dokumentierten metastasierten BCC-Befund (mBCC) identifiziert, was einem Anteil von 0,042 % entspricht. Daher setzt der pU als Obergrenze 90 Patienten an. Als Untergrenze setzt der pU das Basisszenario mit einer Anzahl von 10 Patienten mit smBCC an.

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation gibt der pU an, dass 89 % der Versicherten in Deutschland GKV-Versicherte seien. Übertragen auf die Zielpopulation rechnet er mit 215 (178 bis 251) neu an einem laBCC erkrankten GKV-Patienten inklusive Rezidive und 9 (9 bis 81) neu an einem smBCC erkrankten GKV-Patienten inklusive Rezidive für das Jahr 2016.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Es ist nachvollziehbar, dass die Datenlage zur Bestimmung der Zielpopulation von Vismodegib nicht vollständig ist. Allerdings sind einige kritische Punkte beim Vorgehen des pU zu beachten.

Über die Hochrechnung der Daten der berücksichtigten 7 Landeskrebsregister wird nur die Anzahl der Fälle berechnet, die 2016 neu auftreten dürften. Die prävalenten Fälle, für die Vismodegib auch infrage kommt, werden dabei nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Bezüglich der Obergrenze der Anzahl der Patienten mit smBCC gibt der pU selbst zu bedenken, dass in den Registerdaten keine differenzierten Angaben zur pathologischen Bestätigung der als mBCC kodierten Fälle enthalten sind, so dass eine Überschätzung der Fallzahlen nicht ausgeschlossen werden kann. Eine weitere Überschätzung ergibt sich dadurch, wie der pU selbst korrekt erläutert, dass er für die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit smBCC die in den Krebsregistern gemeldeten Patienten mit mBCC heranzieht. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle BCC-Patienten mit Metastasen auch symptomatische Läsionen aufweisen. Daher stellt die Obergrenze des smBCC eine tendenzielle Überschätzung dar.

Der pU vernachlässigt des Weiteren bei Patienten mit laBCC die Einschränkung in der Fachinformation auf Patienten, für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Während die obere Grenze des laBCC in der Größenordnung plausibel scheint, ist die untere Grenze nicht nachvollziehbar und eine tendenzielle Unterschätzung, zumal der pU keine inhaltliche Begründung für sein Vorgehen bei deren Ermittlung liefert. Insgesamt sind die Angaben des pU aufgrund der genannten Faktoren mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Zudem unterscheiden sich die Spannweiten des laBCC und smBCC erheblich von denen im ersten Dossier zu Vismodegib [10]. Dies liegt vor allem daran, dass der pU neuere Evidenz [25] bei seinen Berechnungen berücksichtigt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht von einer steigenden BCC-Inzidenzrate und somit von einer steigenden Anzahl der GKV-Zielpopulation aus. Eine Begründung für seine Annahme liefert der pU nicht.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation.

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vismodegib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Angaben des pU zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen der Fachinformation.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU gibt für Vismodegib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 68 003,80 € an. Er erläutert, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC „patientenindividuell und sehr verschieden“ ist (S. 49, Modul 3 A des Dossiers) und deshalb die Jahrestherapiekosten dafür ebenfalls patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht für das Jahr 2016 und die Folgejahre von einem durchschnittlichen Behandlungsanteil von 60 % der laBCC-Patienten und 60 % der smBCC-Patienten aus. Dies begründet er mit den bisher realisierten Verkaufsmengen von Vismodegib seit Markteinführung bezogen auf die ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU über die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die Untergrenze der Patienten mit laBCC stellt eine tendenzielle Unterschätzung dar, während die Obergrenze der Patienten mit smBCC tendenziell überschätzt wird.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vismodegib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom,
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit smBCC	BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Vismodegib	erwachsene Patienten mit laBCC <sup>b</sup>	215 (178 bis 251)	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Die Untergrenze der Patienten mit laBCC stellt eine tendenzielle Unterschätzung dar, während die Obergrenze der Patienten mit smBCC tendenziell überschätzt wird.
	erwachsene Patienten mit smBCC	9 (9 bis 81)	
<p>a: Angaben des pU  b: Bei diesen Patienten ist eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Vismodegib + BSC	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, oder mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom	Vismodegib: 68 003,80	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
BSC		patientenindividuell	
<p>a: Angaben des pU  BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

### **„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.*

### **Behandlungsdauer**

*In interventionellen 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.*

### **Gegenanzeigen**

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.*
- *Schwangere oder stillende Frauen.*
- *Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge® Schwangerschaft-Verhütungs-Programm (SVP) halten.*
- *Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- *Die Anwendung von Vismodegib bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Vismodegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.*
- *Für Vismodegib-Patienten existiert ein Erivedge®-SVP. Zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals und der Patienten wird Roche Trainingsmaterialien zur Verfügung stellen.*
- *Resultate bei Tieren deuten auf ein potentiell Risiko für Kleinwuchs und Zahndeformationen bei Kleinkindern und Kindern hin.*
- *Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis kein Blut spenden.*
- *Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen spenden.*
- *Bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms (cuSCC). Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC, 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.*

- *Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.*

#### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

- *Wird Vismodegib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten oder Antazidum angewendet, kann die systemische Exposition von Vismodegib verringert sein.*

- *Wird Vismodegib gleichzeitig mit Hemmern des P-gp, von CYP2C9 oder von CYP3A4 angewendet, kann die systemische Verfügbarkeit und das Auftreten von Vismodegib-bedingten UEs erhöht sein.*

- *Vismodegib könnte bei längerer Behandlung (>7 Tage) ein Induktor von Enzymen sein, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Dies könnte zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.*

- *Vismodegib kann als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) agieren. Dies könnte zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen, die über dieses Protein transportiert werden.*

***Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.“***

## 5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-27 [online]. 13.11.2013 [Zugriff: 20.11.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 193). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-27\\_Vismodegib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-27_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2013-08-15-D-069 Vismodegib [online]. 05.2012 [Zugriff: 23.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1014/Informationen%20zur%20zVT\\_Vismodegib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1014/Informationen%20zur%20zVT_Vismodegib.pdf).
5. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1164-1172.
6. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 729-736.
7. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 60-69.
8. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2502-2511.
9. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149(6): 1242-1249.
10. Roche Pharma. Vismodegib (Erivedge): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 31.07.2013 [Zugriff: 23.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-352/2013-07-31\\_Modul4A\\_Vismodegib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-352/2013-07-31_Modul4A_Vismodegib.pdf).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vismodegib [online]. 06.02.2014 [Zugriff: 23.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_2013-08-15-D-069\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf).
12. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152(4): 765-772.
13. Eibenschutz L MS, Buccini P, et al. Giant and large basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2008; 18(6): 663-666.
14. Roche Pharma. Recherchen zur Spontanremission bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC / mBCC) [unveröffentlicht]. 2015.
15. Medizinische Marktforschung Dortmund. Erhebung: Spontanremissionen bei aBCC in deutschen Hautkrebszentren; Abschlussbericht für Roche Pharma [unveröffentlicht]. 2015.
16. Sladek R, Tieman J, Currow D. Improving search filter performance: a study of palliative care literature. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007; 7(1): 18.
17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.
18. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 426-435.
19. European Medicines Agency. ICH topic E 10: choice of control group in clinical trials [online]. 01.2001. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
21. Roche Pharma. Erivedge 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 09.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
22. Eberle A, Luttmann S. BIPS Vorabkurzbericht: Studie zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Basalzell-Karzinoms in Deutschland bis 2017 [unveröffentlicht]. 2015.

23. 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. *Arch Dermatol* 2012; 148(3): 347-354.
24. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(2): 201-211.
25. 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. *Br J Dermatol* 2014; 171(5): 1066-1072.
26. 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. *Eur J Dermatol* 2015; 25(5): 463-468.
27. Dreier J. Fw: Aw: WG: Anfrage bezüglich einer Publikation im BJC. E-Mail an Merker K (Roche). 08.10.2015.