

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sonidegib (Odomzo®)

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 3A

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vergleich Sonidegib vs. Vismodegib	24
Tabelle 3-2: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/laBCC	28
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland.....	29
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenpopulation mit laBCC in Deutschland.....	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-11: Berechnung der Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben	54
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	57
Tabelle 3-15: Detaillierte Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient	58
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen und Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten UE.....	65
Tabelle 3-18: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	80
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ACN	Australian Cancer Network
ACR	American College of Radiology
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
ADP	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention
AG	Arbeitsgemeinschaft
AK	Aktinische Keratose (Actinic Keratosis)
AM	Arzneimittel
ApU	Herstellerabgabepreis
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BSC	Best Supportive Care
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
CCA	Cancer Council Australia
CK	Kreatinphosphokinase
CL	Clearance
Cr	Kreatinin
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cuSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous Squamous Cell Carcinoma)
CPY	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DHCP	Direct Healthcare Professional Communication
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	European Dermatology Forum
ESCF	Europäische Hautkrebsstiftung (European Skin Cancer Foundation)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FPFV / FSFV	Erster Patient Erste Visite (First Patient First Visit / First Subject First Visit)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gli	Glioma-assoziiertes Onkogen
GliR	Glioma-assoziiertes Onkogen Repressor
Hh	Hedgehog
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IE	Internationale Einheit
IGF-2	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (Insulin-like Growth Factor 2)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IUD	Intrauterinpessar
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma)
LPLV / LSLV	Letzter Patient Letzte Visite (Last Patient Last Visit / Last Subject Last Visit)
mBCC	Metastasierendes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma)
mIE	MilliIE
MM	Malignes Melanom
mRECIST	Modifizierte RECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NKP	Nationaler Krebsplan
NMSC	Nicht-melanomisches Hautkarzinom (nonmelanoma skin cancer)
NutzenV	Nutzenbewertungsverordnung
NVKH	Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs

ONG	Obere Normgrenze
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorisation Efficacy Studies)
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report)
PTCH	Patched
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
RT	Strahlentherapie (radiotherapy)
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
Smo	Smoothened
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse
SuFu	Suppressor of Fused
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Sonidegib (Odomzo®) wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) am 14. August 2015 in Deutschland zugelassen. Die zugelassene Indikation lautet wie folgt: „Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen“ (Sun Pharmaceuticals 2018).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Sonidegib wird Vismodegib benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für Patienten mit laBCC ist der Hedgehog-(Hh)-Inhibitor Vismodegib das erste zugelassene Arzneimittel mit zielgerichtetem Therapieansatz (EMA 2013b). Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 04. August 2016 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) festgestellt (G-BA 2016). Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2017a).

Am 11. Oktober 2017 fand unter der Vorgangsnummer 2017-B-154 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt (G-BA 2017a). Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für das Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) folgende ZVT bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sonidegib zur Behandlung von Patienten mit laBCC, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist:

- Vismodegib

oder

- BSC“

Der G-BA führt aus, dass der „pharmazeutische Unternehmer [...] für den Nachweis des Zusatznutzens aus diesen zweckmäßigen Vergleichstherapien auswählen und im Dossier den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer oder auch mehreren der genannten Vergleichstherapien darlegen“ kann.

Der G-BA weist im Beratungsgespräch außerdem darauf hin, dass es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse und der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Standardtherapie für Patienten im Anwendungsgebiet von Sonidegib gibt. Einzig der Wirkstoff Vismodegib, der eine Zulassung für die Behandlung von laBCC hat, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, kommt als zielgerichtete Therapie in Betracht. Im Rahmen des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC festgestellt (G-BA 2016). Den positiven Effekten von Vismodegib stehen laut G-BA „allerdings belastende Nebenwirkungen (unter anderem Muskelspasmen, Dysgeusie und Haarverlust) und eine relevante Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie mit der Therapie assoziierte Todesfälle gegenüber. Aufgrund der hohen Toxizitäten ist die Langzeitanwendung von Vismodegib eingeschränkt. Die Therapieentscheidung basiert demnach auf einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Daraus folgend und aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz auf Basis von randomisierten kontrollierten klinischen Studien als auch der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten sieht der G-BA eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) als gleichermaßen zweckmäßig an.“ (G-BA 2017a).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte gemäß § 6 Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BAs (G-BA 2017b).

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit laBCC werden patientenindividuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard evaluiert (Berking 2014). Sonidegib und Vismodegib gehören derselben Wirkstoffklasse an und weisen einen identischen Wirkmechanismus und Anwendungsart auf (EMA 2013a, 2015a). Es kann davon ausgegangen werden, dass Sonidegib und Vismodegib unter gleichen Bedingungen bei Patienten angezeigt sind.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der Interventionen und des bereits bestehenden Vergleichs von Vismodegib und BSC, der in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC resultierte (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213), wurde im vorliegenden Dossier ein Vergleich von Sonidegib mit Vismodegib durchgeführt. Dem Vorschlag des G-BA für die ZVT von Sonidegib wird somit gefolgt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.3 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für diesen Abschnitt wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2017-B-154 herangezogen (G-BA 2017a). Weitere Informationen zum Zulassungszeitpunkt und Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo[®]) und Vismodegib (Erivedge[®]) wurden bei der EMA abgerufen (EMA 2013b, 2015b) Das Anwendungsgebiet von Sonidegib ist der Fachinformation zu Sonidegib (Odomzo[®]) entnommen (Sun Pharmaceuticals 2018). Weiterhin wurden die Information für die Festlegung der Therapieoption von Berking et al. (Berking 2014; siehe Abschnitt 3.2) entnommen. Zusätzlich war keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Berking C., Hauschild, Axel, Kölbl O. et al. 2014. *[Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer] Basalzellkarzinom – Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs: Medizin: Übersichtsarbeit.* Deutsches Arzteblatt international 111 (22), S. 389–395.
2. European Medicines Agency (EMA) 2013a. *Assessment Report Erivedge[®].* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf, abgerufen am: 30.08.017.
3. European Medicines Agency (EMA) 2013b. *Erivedge (vismodegib) Authorization details: Publication details.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 25.10.2017.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment Report Odomzo[®].* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *Odomzo (sonidegib) Authorization details: Publication details.* Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 25.10.2017.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.07.2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-154*. Data on file.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 17. August 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2 in Kraft getreten am 28. November 2017*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 13.02.2018.
9. Sun Pharmaceuticals 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Basalzellkarzinom (BCC): eine allgemeine Übersicht

Das BCC (auch: Basalzellkarzinom, Basaliom, Epithelioma basocellulare; Basal Cell Carcinoma) ist die weltweit häufigste Krebserkrankung bei Kaukasiern und macht ungefähr 80 % aller hellen Hauttumore aus (ACS 2016; AIHW 2016; Alter 2015; Archontaki 2009; Berking 2014; DKG 2012; NCCN 2016; Rogers 2010; Rubin 2005; Samarasinghe 2011). Gemäß ICD-10 ist das BCC unter C44 klassifiziert („Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“). Der Name des BCC ist von seiner Genese aus den Basalzellen der Epidermis abgeleitet. Wegen der sehr niedrigen Metastasierungsrate und der in der Regel guten Prognose für betroffene Patienten wird das BCC in der Literatur häufig als semimaligner Tumor bezeichnet (Goldenberg 2016). Trotz Semimalignität kann insbesondere das lokal fortgeschrittene BCC

(locally advanced Basal Cell Carcinoma, laBCC) von der Haut in benachbartes Gewebe wachsen und dort Muskeln, Knochen und Knorpelgewebe zerstören.

Zur Abgrenzung vom malignem Melanom (schwarzer Hautkrebs, MM) wird das BCC, wie das Plattenepithelkarzinom (auch Spinaliom; Squamous Cell Carcinoma, SCC), in der Literatur unter dem Begriff „nicht-melanomisches Hautkarzinom“ (nonmelanoma skin cancer, NMSC) geführt (Lomas 2012).

Die Ätiologie des BCC wird maßgeblich durch Risikofaktoren und genetische Prädispositionen bestimmt. Klinischen und epidemiologischen Untersuchungen zufolge gilt hohe Sonnenbestrahlung jedoch als Hauptursache für die Entstehung des BCC. Neben langjähriger Sonnenexposition werden ebenfalls Sonnenbrände in der Kindheit als Hauptursache benannt (Kricke 1995). Zudem begünstigen auch seltene genetische Erkrankungen wie z. B. Albinismus, das autosomal dominante Gorlin-Goltz-Syndrom (Gorlin 1960), das angeborene Rombo-Syndrom (Michaelsson 1981), sowie das Bazex-Dupre-Christol-Syndrom (Kasper 2012; Tran 2017) die BCC-Entwicklung.

BCC wachsen langsam und treten durchschnittlich im Alter von 60 Jahren mit einer höheren Inzidenz bei Männern als bei Frauen auf (Wu 2013). Die Prävalenz nimmt weltweit zu, wobei durch das veränderte Freizeitverhalten (z. B. Besuch von Solarien, Reisen) zunehmend jüngere Patienten unter 40 Jahren erkranken (AIHW 2016; Alter 2015; Christenson 2005; NCCN 2016; Rogers 2015).

Wie beim MM sind vor allem sonnenexponierte Körperstellen vom BCC betroffen. So treten gemäß DKG 2012 und Rubin et al. 2005 bis zu 80 % der BCC-Läsionen im Bereich des Kopfs (vor allem Stirn, Nase oder Ohren) (DKG 2012) und des Nackens auf (Rubin 2005). Andere Quellen sprechen von bis zu 50 % Läsionen an Stamm und Extremitäten (Alter 2015; Schäfer 2014).

Das BCC kann sich aus Zellen der Haarfollikel, epidermalen Stammzellen der äußeren Haarwurzelscheide (DKG 2012) sowie interfollikulären epidermalen Zellen entwickeln (Alter 2015). Bei der Entstehung von BCC nimmt der Hh-Signaltransduktionsweg eine Schlüsselrolle ein. Unbehandelt wächst das BCC lokal auch in tiefer liegendes Gewebe. In bis zu 50 % aller behandelten Patienten kommt es innerhalb von fünf Jahren zu Rezidiven (Kauvar 2015; Lanoue 2016; Mosterd 2009). Nur in sehr seltenen Fällen führt ein BCC zum Tod, so z. B. wenn durch das Tumorstadium beim laBCC oder metastasierenden BCC (metastatic BCC, mBCC) lebenswichtige Strukturen angegriffen oder zerstört werden (Amin 2010; Lewis 2007; Long 1993; So 2010; Varga 2011; Walling 2004).

Risikofaktoren für die Entstehung eines BCC

BCC treten bevorzugt an sonnenexponierten Hautarealen auf, weshalb Personen mit langjähriger beruflicher Sonnenexposition ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines BCC haben (Bauer 2011). Die UV-Strahlung der Sonne gilt als quantitativ bedeutsamster

Risikofaktor. Insbesondere der langwellige Anteil des UV-Lichts, die UV-A-Strahlung (320 bis 400 nm Wellenlänge), ist durch die größere Eindringtiefe maßgeblich für die Entstehung des BCC. Häufige Sonnenbrände über einen mehrjährigen Zeitraum hinweg spielen – im Gegensatz zu vereinzelt intensiven Sonnenexpositionen, die das MM verursachen – eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von BCC (Moll 2016; SkinCancer.org 2007). Auch Sonnenbrände in der Kindheit werden als Hauptursache benannt (Kricger 1995). Dennoch ist das relative Risiko (RR) für die Entstehung eines BCC bei UV-Exposition mit 1,34 (95 %-KI [1,01; 1,87]) vergleichsweise gering. Hierbei ist ein heller Hauttyp (I–II) mit einer RR von 5,1 (95 %-KI [1,4; –11,3]) der größte Risikofaktor. Ionisierende Strahlen sind der stärkste exogene Risikofaktor (RR=3,0; 95 %-KI [1,6; 5,5]), gefolgt von Arsen (RR=1,44; 95 %-KI [0,74; 2,81]) (Alter 2015).

Folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines BCC werden in der einschlägigen Literatur benannt (ACS 2016; Alter 2015; Bork 2008; Rubin 2005; Samarasinghe 2011; Sonntag 2004; Wong 2003):

- Endogene Ursachen
 - Hauttyp I und II nach Fitzpatrick (Fitzpatrick 1988) (keltischer und nordischer Typ, z. B. helle oder sonnenempfindliche Haut, blaue Augen, blond, rothaarig, Sommersprossen)
 - Zunehmendes Alter, chronisch-entzündliche Hautveränderungen oder Hautverletzungen (u. a. Verbrennungen)
 - Immunsuppression
 - Genetische Faktoren / Genodermatosen, u. a.:
 - Albinismus (E30.3 nach ICD-10)
 - Autosomal dominantes Gorlin-Goltz-Syndrom (Gorlin 1960) (auch Basalzellnävus-Syndrom; Q87.8 nach ICD-10)
 - Angeborenes Rombo-Syndrom (Michaelsson 1981) (D23.30 nach ICD-10)
 - Bazex-Dupre-Christol-Syndrom (Kasper 2012; Tran 2017) (L98.8 nach ICD-10)
 - Vorangegangenes BCC und familiäre Disposition
- Exogene Ursachen
 - Lang andauernde UV-Licht Exposition (Sonne) oder Strahlentherapie (radiotherapy, RT) (u. a. bei Psoriasis)
 - Geografische Lage (z. B. Australien vs. USA vs. Deutschland)
 - Hautkontakt mit chemischen Karzinogenen (z. B. Arsen, Steinkohlenteer)

Ätiologie und Bedeutung des Hedgehog (Hh)-Signaltransduktionswegs beim BCC

Obwohl etliche Risikofaktoren für das BCC identifiziert worden sind, ist die Ätiologie des BCC noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine zentrale Rolle bei der Entwicklung des BCC spielt die chronische Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs. Eine abnorme Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs wird für mehr als 90 % der BCC-Fälle verantwortlich gemacht (Lacouture 2016; Macha 2013; Sekulic 2013; Stang 2007; Vries 2012; Wengler 1990). Der Hh-Signaltransduktionsweg ist von Bedeutung für Wachstum, Differenzierung, Morphogenese und Funktion verschiedener Zellen und Organe. Des Weiteren ist er an epithelialen und mesenchymalen Interaktionen beteiligt (Alter 2015). Seine Aktivität beschränkt sich auf wenige Gewebe, wie z. B. Haarfollikel (Chiang 1999; Epstein 2008; Undén 1997).

Hh ist der Ligand des Transmembranrezeptors Patched Homolog 1 (PTCH). Im ungebundenen Zustand unterdrückt PTCH die Fusion des Endosoms, welches den G-Protein-gekoppelten Rezeptor Smoothed (Smo) enthält, mit der Zellmembran und unterdrückt somit die Aktivierung des Smo-Rezeptors. In der Folge kommt es durch das Protein Suppressor of Fused (SuFu) zur Inhibition der Familie der Glioma-assoziierten Onkogene (Gli) (Arensdorf 2016; Pearse, R V 2nd 1999; Stone 1999). Gli wird in der Folge durch Proteasomen zum Repressor GliR umgewandelt und unterdrückt im Zellkern die Expression der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs. Bindet Hh an PTCH, so wird Smo nicht weiter inhibiert und inaktiviert SuFu. Gli wird freigesetzt und aktiviert im Zellkern die Expression der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs, u. a. insulinähnlicher Wachstumsfaktor 2 (Insulin-like Growth Factor 2, IGF-2), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) und PTCH. Diese Proteine spielen wiederum eine Schlüsselrolle bei der Zellproliferation und dem Zellüberleben. Kommt es aufgrund einer Mutation zu einer permanenten, pathologischen Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs, so trägt dies zu einer unkontrollierten Zellproliferation bei, die gemeinsam mit anderen abnormen Veränderungen der Zelle zur Entstehung eines Tumors führen kann (Pak 2016). Eine pathologische Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs kann u. a. eine Apoptoseresistenz von Keratinozyten induzieren. Sporadisch auftretende BCC zeigen in 10 % der Fälle eine aktivierende Mutation von Smo und in 90 % der Fälle eine inaktivierende PTCH-Mutation, die auch bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom und Xeroderma pigmentosum nachgewiesen wurde (Rubin 2005). Punktmutationen, sowohl im P53-Tumorsuppressorgen als auch im PTCH-Gen, sind vorwiegend UV-spezifischen Transitionen zuzuordnen (Ling 2001). Auftretende UV-spezifische Transitionen unterstreichen die UV-Strahlung als einen Hauptrisikofaktor in der Pathogenese der BCC.

Auch Keimbahnmutationen des Hh-Signaltransduktionswegs führen zu etlichen Entwicklungsstörungen (McMahon 2003; Wilkie 2001). Die Bedeutung des Hh-Signaltransduktionswegs für das BCC ermöglicht eine zielgerichtete Therapie des BCC (Kaufmann 1998). Sonidegib greift in den Hh-Signaltransduktionsweg ein und stellt somit eine neue Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit BCC dar.

Krankheitsverlauf des BCC

Beim BCC sind mittels konventioneller Therapie initiale Erfolgsraten in der Behandlung von bis zu 95 % möglich (Alter 2015). Unbehandelt wächst das BCC langsam über die oberflächlich sichtbaren Tumorgrenzen hinaus, auch in die Tiefe der Haut, und kann dann Tumorausläufer in tieferen Gewebeschichten wie Knochen oder Knorpel bilden. Meist zeigt das BCC nur ein langsames Wachstum und metastasiert äußerst selten (Archontaki 2009; Wengler 1990). Neben dem konventionellen, langsam wachsenden BCC gibt es auch seltene, primär aggressive Formen, die sich rasch vergrößern und ausbreiten können (DKG 2012; Varga 2011). Bei einer Behandlung des BCC durch Kürettage oder Salben erfolgt oft keine histologische Kontrolle, um festzustellen, ob der Tumor komplett entfernt wurde. Aufgrund der fehlenden histologischen Kontrolle kann das BCC lange unerkannt weiterwachsen (Samarasinghe 2011). Auch können BCC selbst nach erfolgreicher Operation (OP) schnell rezidivieren und aggressiv wachsen (Samarasinghe 2011). Das laBCC kann sehr groß werden und invasiv in tiefere Gewebe wachsen (Decker 2016). Hierbei kann es auch zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und / oder Entstellung kommen (DKG 2012). Mögliche schwere Entstellungen und / oder Schädigungen weiterer Organe oder Nerven können eine operative Entfernung oder RT nicht mehr zulässig machen (Cowey 2013). Todesfälle kommen u. a. dann vor, wenn der Tumor durch den Schädel in das Gehirn vordringt oder sich Metastasen bilden (DKG 2012; Göppner 2011; Varga 2011).

Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines BCC bei Kaukasiern liegt bei 30 % (DKG 2012; Samarasinghe 2011). Für Patienten mit einem BCC besteht ein erhöhtes Risiko (31,1 %) für die Entstehung weiterer BCC (Kiiski 2010). Die Schätzung der Rezidivrate für ein weiteres BCC binnen fünf Jahren hängt von der Art der Therapie und des Tumorstadiums ab. Die Rezidivrate wird auf bis zu 40 % geschätzt, falls das BCC mit einer Kürettage oder photodynamischen Therapie behandelt wurde (EDF 2012; Margo 1993). Eine andere Schätzung von 25 % liegt im Vergleich deutlich niedriger (Rass 2008).

Klinische Symptome und Klassifikationen des BCC

Das BCC weist unterschiedliche typische, oberflächlich sichtbare Hautveränderungen auf, die geschwürartig, knötchenförmig, flach oder narbenähnlich sein können, wobei häufig Mischformen auftreten können. Einige BCC sind schwer von normaler Haut, von anderen Hauterkrankungen oder einem einfachen Muttermal (Naevuszellnaevus) zu differenzieren (ACS 2016; Wong 2003). Im Frühstadium ist bei betroffenen Patienten zunächst eine knotige Hautveränderung, mit oder ohne begleitender Irritation feststellbar, die jucken und berührungsempfindlich sein oder bluten kann (DKG 2012). In sehr seltenen Fällen kann sich aus diesem Frühstadium auch ein laBCC entwickeln oder das BCC metastasieren (DKG 2012; Sekulic 2013). Typisch für das BCC sind Teleangiektasien am Rand des Tumors. Diese makroskopisch sichtbaren Erweiterungen oberflächlich gelegener Kapillaren bilden im Laufe der Zeit verschiedene Erscheinungsformen heraus (LeBoit 2006; Wong 2003).

Oft erscheint das BCC schon initial mit flachen, festen und blassen Arealen oder kleinen, wachsenden, durchscheinenden, glänzenden, perlenartigen Arealen, die bereits bei geringen Verletzungen bluten können. BCC haben eine oder mehrere abnorme Blutgefäße mit einer zentralen Vertiefung und blauen, braunen oder schwarzen Bereichen. Größere BCC können zentral einschmelzende oder verkrustete Bereiche zeigen (ACS 2016).

Neben diesen klinisch sichtbaren Symptomen basiert die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2006 vor allem auf der Histologie nach Entnahme einer Hautbiopsie (Brill 2015; LeBoit 2006). Das noduläre BCC kommt mit 60–80 % am häufigsten vor, gefolgt vom superfiziellen BCC mit 30 % (LeBoit 2006). Die dem embryonalen Haarkeim ähnlichen, meist basaloiden Zellen des BCC haben einen basophilen ovalen Kern mit unauffälligem Nukleolus und schmalen Zytoplasma. Die Tumorzellen sind von einem fibromuzinösen Stroma umgeben und zeigen Kontakt zum Oberflächenepithel. Typisch ist oft auch eine palisadenartige Anordnung der Tumorzellen am Rand der Tumorzellaggregate (Alter 2015). Teilweise erscheint das BCC als Knötchen mit Blutgefäßen, geröteten Hautstellen oder schuppig-roten bis weißlich-braunen Flecken.

Die Einteilung der WHO basiert auf acht histologischen Subtypen des BCC:

1. Noduläres (solides) BCC mit großen Knoten peripher palisadierten basaloiden Zellen, die sich bis in die retikuläre Dermis oder tiefer vorschieben und als Folge degenerativer Veränderungen muzinös-zystische Hohlräume bilden können
2. Superfizielles BCC mit scheinbar voneinander getrennt liegenden, meist rundlichen Tumorzellknospen, die sich bei einem länger bestehenden BCC in tiefere Lagen der Dermis ausdehnen und ein sekundär knotiges Wachstum zeigen
3. Mikronoduläres BCC mit kleineren Tumorzellknoten als beim nodulären BCC
4. Infiltratives BCC mit kleinen Strängen basaloider Tumorzellen, die nur ein bis zwei Zelllagen breit sein können. Es fehlen eine peritumorale Spaltbildung und Palisaden
5. Fibroepitheliales BCC (Pinkus-Tumor) mit netzartig verzweigten schmalen Tumorzellsträngen, die von der Epidermis ausgehen
6. BCC mit einer Differenzierung der Hautanhangsgebilde
7. Basosquamöses Karzinom als seltener Subtyp des BCC mit einer squamösen Differenzierung. Die Prognose ist schlechter und entspricht eher dem Plattenepithelkarzinom als einem BCC
8. Keratotisches BCC, das dem nodulären BCC ähnelt, jedoch durch prominente Verhornung mit Ausbildung von Hornzysten innerhalb der Tumorzellverbände charakterisiert ist

Die Kategorisierung der WHO spiegelt sich auch in folgender Einteilung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) wider. Jedoch wurde die Kategorisierung der DDG an die klinische Erfahrung angepasst. Entsprechend wurde beispielsweise der infiltrative Charakter des nodulären BCC separat erfasst (Derma.de 2017):

- Multifokales superfizielles Basalzellkarzinom (superfiziell multizentrisch)
- Solides noduläres Basalzellkarzinom
- Adenoides noduläres Basalzellkarzinom
- Zystisches noduläres Basalzellkarzinom
- Infiltratives Basalzellkarzinom, nicht sklerosierend, sklerosierend (desmoplastisch, morpheaartig)
- Fibroepitheliales Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom mit adnexoider Differenzierung, follikulär, ekkrin
- Basosquamöses Karzinom
- Keratotisches Basalzellkarzinom
- Pigmentiertes Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom beim Basalzellnävussyndrom
- Mikronoduläres Basalzellkarzinom

Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sowie die Leitlinie „Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines“ empfehlen, basierend auf dem histologischen Befund, folgende Kategorisierung (NCCN 2016; Newlands 2016):

- BCC mit geringem Risiko (weniger aggressiv nach histologischem Befund): noduläres superfizielles BCC, keratotische Erscheinungsform, infundibulocystische Variante und Fibroepitheliom nach Pinkus
- BCC mit hohem Risiko (aggressiv nach histologischem Befund): mikronoduläres, infiltratives, sklerosierendes und morpheaartiges (oder desmoplastisches) Muster

Die Kategorisierung bestimmt die Prognose und die Wahl der Therapie.

Die Progression des BCC, das laBCC, ist erreicht, wenn eine OP oder RT nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist (Roche Pharma AG 2017). Kontraindikationen für eine OP und / oder RT können durch die Größe oder Lokalisation des BCC, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten entstehen oder wenn eine Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven oder Gefäße besteht.

Diagnose des laBCC

Die Diagnose des BCC erfolgt primär klinisch durch Inspektion und genaue Untersuchung der betroffenen Region(en) (DKG 2012). Neben der Biopsie / Exzision verdächtiger Areale sind

bildgebende Verfahren erst bei möglicher Verbreitung in umliegende Gewebe indiziert (NCCN 2016). Gegebenenfalls kann die Auflichtmikroskopie, die bei 10-facher Vergrößerung auch die Betrachtung tieferer Hautschichten erlaubt, jedoch keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland (GKV) ist, hinzugezogen werden. Bildgebende Verfahren wie die optische Kohärenztomografie oder die konfokale Laserscanmikroskopie erfordern eine spezielle apparative Ausstattung (Alter 2015).

Das laBCC ist schwer vom BCC abzugrenzen. Cowey hat zur Identifizierung des laBCC einen evidenzbasierten Ansatz veröffentlicht (Cowey 2013):

- Rezidiv nach zwei oder mehr vorherigen BCC-Resektionen
- Inoperabilität, da keine vollständige Resektion des BCC möglich ist
- OP oder RT könnten Entstellungen oder eine Verstärkung der Erkrankung bewirken
- Zu hohe Anzahl betroffener Läsionen für OP und / oder RT (z. B. sporadisch, Gorlin-Syndrom, Immunsuppression)
- Inoperabler Patient aufgrund wesentlicher Komorbiditäten
- BCC-Rezidiv nach vorausgegangener RT
- Eine OP oder RT ist wegen der Nähe zu benachbarten Organen oder Gewebsstrukturen nicht durchführbar.

Definition der Zielpopulation

Unter NMSC werden neben dem BCC, dem häufigsten NMSC-Tumor, in Deutschland auch andere Hauttumore geführt, unter denen das SCC als zweithäufigster NMSC-Tumor subsummiert ist (Alter 2015; Katalinic 2003; Rudolph 2015). Patienten mit einem fortgeschrittenen BCC werden auch als Patienten mit einem „high-risk“ BCC klassifiziert (NCCN 2016; Newlands 2016). Als Zielpopulation für das Dossier von Sonidegib (Odomzo®) sind erwachsene Patienten mit laBCC definiert, für die eine kurative OP oder RT nicht mehr in Frage kommt.

Therapiemöglichkeiten

Die Therapie hängt grundsätzlich ab von:

- der Art des BCC,
- dem Risiko (hoch/niedrig) einschl. Größe und Ausbreitung,
- der Tumorlokalisation und
- Alter und Allgemeinzustand des betroffenen Patienten.

Bei früher Diagnose ist das BCC fast immer durch OP und / oder RT kurativ behandelbar, wobei in leichteren Fällen auch Alternativen wie die photodynamische Therapie oder topische Arzneimittel (z. B. Imiquimod-, 5-Fluorouracil-Creme) erfolgreich sind (ACS 2016; Alter 2015; Berking 2014; DKG 2012; Lanoue 2016; Lear 2014; Scales 2009). Bei oberflächlichem BCC werden nicht-operative Verfahren vorgezogen, deren Nebenwirkungen gering und lokal beschränkt sind. Die Mehrheit der BCC wird operativ entfernt (ACS 2016; Alter 2015; Berking 2014; DKG 2012; Lanoue 2016). Sofern keine Deformation, Entstellung oder ein Funktionsverlust zu befürchten sind, stellt eine OP noch immer die Methode der ersten Wahl dar (Puig 2015). Als Alternative steht die RT für Patienten zur Verfügung, die keine OP wünschen oder hierfür nicht geeignet sind (z. B. Patienten mit Diabetes mellitus, einem hohen Alter) (Avril 1997). Hierbei können sowohl kosmetisch unerwünschte Nekrosen und Hautatrophien, als auch Tumorneubildungen auftreten (Alam 2011). Besonders für jüngere Patienten ist diese Therapie deshalb ungeeignet. Die vollständige Resektion des BCC kann mittels Kürettage und Kauterisation, Lasertherapie oder Kryochirurgie (flüssiger Stickstoff) durchgeführt werden. Eine OP mit Schnitttrand-kontrollierter Chirurgie (mikrografische Chirurgie, Mohs micrographic surgery) führt zu dauerhaftem Therapieerfolg bei ungefähr 95 % bis 99 % der BCC-Fälle (Affleck 2007; Margo 1993; Varga 2011). Wichtig ist hierbei eine komplette Resektion des BCC.

Bei der Indikation von Sonidegib (Odomzo®) für erwachsene Patienten mit laBCC ist weder eine OP noch eine RT angezeigt. Diese Patienten wurden in der Vergangenheit entweder palliativ oder unspezifisch mit Cisplatin alleine bzw. in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika behandelt (Peris 2015). Die Gruppe der Hh-Inhibitoren stellt eine neuartige zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit laBCC dar, die für eine kurative OP oder RT nicht geeignet sind. Der Hh-Inhibitor Vismodegib ist der erste zugelassene Vertreter dieser Klasse und wurde am 30.01.2012 von der FDA und im Juli 2013 von der EMA in Deutschland zugelassen (FDA 2012; Roche Pharma AG 2017). Sonidegib (Odomzo®) ist der zweite Hh-Inhibitor für das vorliegende Anwendungsgebiet und wurde am 14. August 2015 von der EMA zugelassen (EMA 2015b). Sonidegib (ATC-Code: L01XX43) ist wie Vismodegib ein oral bioverfügbarer Inhibitor des Hh-Signaltransduktionswegs und bindet an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor Smo des Hh-Signaltransduktionswegs, der durch die Bindung inaktiviert wird. In der Folge wird die pathologisch aktivierte Signaltransduktion in den Zellkern unterbrochen. Durch die Inhibierung des Hh-Signaltransduktionswegs kommt es in der Folge zu einem verminderten Tumorwachstum (Mohan 2014). Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit laBCC, für die eine kurative OP oder RT nicht in Frage kommt,

stehen erst seit 2012 mit der Zulassung von Vismodegib durch die FDA zur Verfügung. Die relevanten Leitlinien reflektieren zum Teil noch nicht diesen neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Die Zulassung von Sonidegib durch die FDA und EMA basierte auf der Phase-II Studie CLDE225A2201 (BOLT), in der entweder Patienten mit laBCC oder mit mBCC nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen mit 200 mg oder 800 mg Sonidegib behandelt wurden (EMA 2015a; Migden 2015).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Behandlung des BCC hat in der Regel drei Hauptziele: (1) die komplette Tumorentfernung sowie die Verhinderung von Rezidiven, (2) die Vermeidung oder Korrektur funktioneller Beeinträchtigungen durch das BCC oder durch die Entfernung und (3) das bestmögliche kosmetische Ergebnis, vor allem an sichtbaren Stellen wie dem Gesicht (Kauvar 2015).

Zur Darstellung der therapeutischen Situation der Patienten mit laBCC wurde die Gültigkeit und Aktualität der relevanten Leitlinien im September 2017 und Januar 2018 geprüft und deren Angaben und Therapieempfehlungen insbesondere zum laBCC kurz beschrieben.

Aktuelle leitliniengerechte therapeutische Optionen bei der Behandlung des laBCC

In Deutschland initiierte das Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2008 den Nationalen Krebsplan (NKP) zur Verbesserung der Krebsbekämpfung in Deutschland. Um diesen Plan im Bereich Dermatologie umzusetzen, schlossen sich die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), der Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), die Arbeitsgemeinschaft (AG) Dermatologische Onkologie (ADO) und die AG Dermatologische Prävention (ADP) im Jahr 2013 zur Nationalen Versorgungskonferenz Hautkrebs (NVKH) zusammen (NVKH 2015). Eine Leitlinie der NVKH liegt derzeit nicht vor. Für Deutschland liegt die Leitlinie der DDG auf Derma.de vor sowie die S2k-Leitlinie der ADO, der Deutschen Krebsgesellschaft und der DDG auf awmf.org vor:

In der bis zum 30. November 2018 gültigen Kurzleitlinie (S2k 032/021) Basalzellkarzinom der Haut vom Dezember 2013 werden bezüglich der therapeutischen Maßnahmen des BCC die folgenden Empfehlungen angegeben: In erster Linie soll eine operative Therapie mit

histologischer Kontrolle der vollständigen Resektion erfolgen. Bei lokalen Tumoren, die nicht vollständig entfernt werden können, oder bei inoperablen Patienten soll ein interdisziplinäres Tumorboard ein patientenindividuelles Konzept erstellen. In der Regel sieht dieses Konzept eine RT vor. Bei refraktären BCC oder bei Patienten mit BCC, bei denen eine RT nicht indiziert ist, kann ein Patient eine Therapie mit einem Hh-Inhibitor erhalten. Da die Referenzen der S2k-Leitlinie überwiegend aktuelle Publikationen beinhaltet und ihre Gültigkeit bis November 2018 angesetzt wird, ist diese Kurzleitlinie als valide und aktuell zu bewerten (DKG 2012).

Diese Leitlinie des European Dermatology Forum (EDF) aus dem Jahr 2008 beruht auf den Leitlinien der British Association of Dermatologists von 2006 (Dandurand 2006) und 2008 (Telfer 2008), sowie der Leitlinie der französischen dermatologischen Gesellschaft von 2006 (Sterry 2006). In der Leitlinie werden die optimalen Therapiemöglichkeiten des BCC für „low risk“- und „high risk“-Patienten je nach Typ des BCC diskutiert. Neben chirurgischen Eingriffen werden auch alternative Therapiemöglichkeiten wie Mikrochirurgie, Kürettage und Kryochirurgie sowie photodynamische und medikamentöse Therapie angeführt. Die kosmetische wie auch photodynamische Therapie umfasst ein besseres kosmetisches Ergebnis, Erhaltung von Gewebe und einfache Applikation, da eine Therapie von zu Hause aus möglich ist (Hoff 2009; LoRusso 2011; Sekulic 2012). Die Gabe von Smo-Inhibitoren wird mit erstrangiger Empfehlungsstärke (A) zur Therapie des laBCC empfohlen (Trakatelli 2014). Die Leitlinie zum NMSC aus UK ist primär auf Tumore an Kopf und Nacken gerichtet. Die Unterscheidung zwischen „low risk“ (nodulär oder superfiziell) und „high risk“ (morphogen / infiltrativ, mikronodulär oder basosquamös) ist definiert. Für „high risk“-Patienten wird explizit die Konsultation durch ein interdisziplinäres Tumorboard empfohlen. Die Leitlinie weist auf die zentrale Bedeutung einer OP hin. Als Alternative zur OP wird auf die RT verwiesen. Vismodegib wird für Patienten nach erfolgloser OP oder RT, insbesondere bei Rezidiven, empfohlen, sowie auch für Patienten mit Gorlin-Syndrom oder mBCC (Newlands 2016). In den NCCN-Guidelines[®] (Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2018) wird auf eine Teilnahme an einer klinischen Studie verwiesen. In dem Kapitel „Recurrence and Metastasis“ wird neben Vismodegib auch Sonidegib für eine systemische Therapie empfohlen (NCCN 2017). In der Leitlinie des American College of Radiology (ACR) von 2016 wird eine Empfehlung insbesondere in Bezug auf ein interdisziplinäres Tumorboard zur Konzipierung einer patientenindividuellen Therapie ausgesprochen. Vismodegib wird lediglich als ein Forschungsansatz beim mBCC und laBCC dargestellt (Koyfman 2016). In der Leitlinie des Cancer Council Australia (CCA) and Australian Cancer Network (CAN) 2008 wird für ein fortgeschrittenes Karzinom keine Therapie oder sonstige Maßnahmen zur Behandlung, außerhalb der Standardtherapie durch OP / RT, beschrieben. Auch der Einsatz einer systemischen Chemotherapie (Cisplatin- oder Carboplatin-basiert) wird nur als eine seltene Behandlung des laBCC erwähnt (CCA 2008). In der kanadischen Leitlinie zum BCC wird zur Therapie des laBCC auf OP, RT oder Chemotherapie verwiesen, mit dem Hinweis, dass die Daten für eine Evidenz-basierte Empfehlung nicht ausreichen. Zusätzlich wird auf Vismodegib als gezielte Therapie zur Hemmung des Hh-Signaltransduktionswegs verwiesen (Zloty 2015).

Die Leitlinie auf der Seite Derma.de wurde zuletzt im Februar 2005 überarbeitet und ihre Gültigkeit bis 2007 datiert (Derma.de 2017). Die Quelle entspricht daher nicht dem aktuellen

Stand der medizinischen Erkenntnisse. In der kurzen Leitlinie zur klinischen Praxis in der Schweiz von 2014 wird primär die aktinische Keratose (Actinic Keratosis; AK) abgehandelt und das BCC nur unzureichend beschrieben (Hofbauer 2014).

In der Zusammenschau der oben genannten Leitlinien lässt sich festhalten, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit laBCC – bis auf die Hh-Inhibitoren – nur auf palliative Maßnahmen eingeschränkt sind. Wie im Abschnitt 3.2.1 beschrieben, handelt es sich beim laBCC um eine patientenindividuelle Diagnose, die durch ein interdisziplinäres Tumorboard gestellt werden muss. Auch wird patientenindividuell entschieden, ob die Patienten noch für eine OP und / oder RT geeignet sind. Für Patienten, die weder für eine OP noch für eine RT geeignet sind, steht in erster Linie eine systemische Therapie mit Hh-Inhibitoren als Therapiemöglichkeit zur Verfügung (DKG 2012; NCCN 2016; Newlands 2016; Trakatelli 2014). Weiterhin können die Patienten entsprechend mittels BSC, also einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität, versorgt werden (G-BA 2017).

Aufgrund der laBCC-Erkrankung kann es bei manchen Patienten zu Hautdefekten, entstellenden und deformierenden Gewebeerlusten sowie zu Beeinträchtigungen von Sinnesorganen durch Schmerzen, Blutungen und Ulzerationen kommen. Bei diesen Patienten ist die Wundversorgung entscheidend, um die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten (Rieger 2009). Bei der Behandlung soll das Risiko für Wundinfektionen und -blutungen bis hin zur Sepsis oder Anämie möglichst minimiert werden. Außerdem können Lebensqualität und psychosozialer Status betroffener Patienten mit laBCC beeinträchtigt sein, insbesondere bei Läsionen im Gesicht sowie bei ausbreitendem Wachstum bis zur Schädelbasis und in Hirn / Hirnhaut oder Rückenmark, wodurch es sogar zu Todesfällen kommen kann (Cohen 2000; DKG 2012; Kovarik 2005).

Die Lebensqualität spielt darüber hinaus insbesondere bei Rezidiven trotz chirurgischer Eingriffe eine Rolle, oder bei Patienten, die keine „Verstümmelung“ (Entfernung von Muskeln oder Knochen) erfahren wollen (ACS 2016; Rieger 2009; Sendur 2004; Wengler 1990). Das Selbstbestimmungsrecht von Patienten ist daher bei Therapieentscheidungen ebenfalls zu berücksichtigen (Ebbesen 2013).

Neue Aspekte durch die Therapie mit Hh-Inhibitoren

Für Patienten mit laBCC und mBCC ist der Hh-Inhibitor Vismodegib das erste zugelassene Arzneimittel mit zielgerichtetem Therapieansatz (DIMDI 2017; EMA 2013b; FDA 2012; Lear 2012). Hh-Inhibitoren können erstmals den bestehenden therapeutischen Bedarf der betroffenen Patienten decken und die fortgeschrittene BCC-Erkrankung zum Stillstand bringen, bis hin zu einer vollständigen Remission des Tumors (Hoff 2009; Lear 2012; Sekulic 2012).

Patienten hatten vor der Zulassung von Hh-Inhibitoren keine adäquaten Therapiemöglichkeiten. Obwohl die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht für

eine OP und / oder RT geeignet sind, erfolgte eine Therapie in der Vergangenheit mehrheitlich durch OP und / oder RT (Lear 2017). Zum Teil wurden auch photodynamische Therapieansätze gewählt. Diese sind jedoch nicht im Rahmen der GKV erbringbar. Mit Vismodegib steht betroffenen Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, welche mit zum Teil starken Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfen, Geschmacksstörungen (Dysgeusie) oder Alopezie behaftet ist (Ally 2014, 2014; Tang 2012). Gemäß der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch ist aufgrund fehlender Langzeitdaten und des Nebenwirkungsprofils Vismodegib nur eine mögliche Behandlungsoption neben einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) (G-BA 2017). Mit dem Wirkstoff Sonidegib steht nun ein zweiter Hh-Inhibitor zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und überlegenes Nebenwirkungsprofil durch Daten aus der Studie CLDE225A2201 (BOLT) untermauert wird.

Darüber hinaus bietet Sonidegib aufgrund seines spezifischen PK-Profiles eine größere Flexibilität in der Steuerbarkeit als Vismodegib. Bei Sonidegib sind aufgrund der linearen PK und der längeren Halbwertszeit (Tabelle 3-1) im Vergleich zu Vismodegib Dosisreduktionen, um Nebenwirkungen entgegenzuwirken, möglich (Sun Pharmaceuticals 2018). Jede Dosisreduktion oder Reduktion der Frequenz von Vismodegib kann zu einer suboptimalen freien Wirkstoffkonzentration führen und damit die Wirksamkeit einschränken (LoRusso 2011; Silapunt 2016). Folglich ist eine Dosisreduktion von Vismodegib 150 mg nicht vorgesehen (Roche Pharma AG 2017). Eine Anpassung der Dosierung von Sonidegib auf jeden zweiten Tag ist laut Fachinformation für Odomzo® möglich und kann bei starken Nebenwirkungen eingesetzt werden (Sun Pharmaceuticals 2018).

Tabelle 3-1: Vergleich Sonidegib vs. Vismodegib

Pharmakokinetik	Sonidegib	Vismodegib
t_{max} (einzelne orale Einnahme)	2 - 4 Stunden (Wahid 2016)	48 Stunden (Graham 2011; LoRusso 2011)
t_{1/2}	28 Tage (Kish 2016; Wahid 2016)	4 Tage (kontinuierliche Einnahme) 12 Tage (einzelne orale Einnahme) (Wahid 2016)
Kinetik	Linear (Goel 2016)	Nichtlinear (LoRusso 2011)
c _{max} : maximale Plasmakonzentration; t _{1/2} : (Eliminations)Halbwertszeit; t _{max} : Zeitpunkt, zu dem c _{max} erreicht wird		

Modifizierte RECIST-Kriterien (mRECIST)

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Sonidegib innerhalb der Studie CLDE225A2201 (BOLT) wurden modifizierte Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien zu Grunde gelegt. Diese mRECIST-Kriterien sind im Vergleich zu den RECIST-

Kriterien Version 1.1 trennschärfer (Lencioni 2010). Bei den Kriterien für eine komplette Remission ergänzen die mRECIST-Kriterien das RECIST-Kriterium von einer negativen Biopsie um mindestens eine weitere benötigte negative Biopsie sowie die beiden zusätzlichen Kriterien einer 100-prozentigen Schrumpfung des Tumors per Fotografie und MRT. Bei den Kriterien zur Beurteilung einer partiellen Remission ist bei RECIST eine mindestens 30-prozentige eindimensionale Schrumpfung des Tumors (per fotografischer Dokumentation) gefordert, bei mRECIST dagegen eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Fläche (per fotografischer Dokumentation entlang zwei Dimensionen) nötig.

Das Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) bezieht sich auf Patienten mit laBCC, für die eine kurative OP oder RT nicht mehr möglich ist. Mit fortschreitender Progression des BCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und / oder Entstellung kommen (DKG 2012). Innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards wird die patientenindividuelle Therapie konzipiert. Obwohl die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht für eine OP und / oder RT geeignet sind, erfolgte eine Therapie in der Vergangenheit mehrheitlich durch OP und / oder RT (Lear 2017). Für Patienten mit laBCC ist der Hh-Inhibitor Vismodegib das erste zugelassene Arzneimittel mit zielgerichtetem Therapieansatz (DIMDI 2017; EMA 2013a; Lear 2012). Dennoch stellt Vismodegib nur eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit laBCC dar (DKG 2012), mit einem erhöhten Risikoprofil für unerwünschte Ereignisse (G-BA 2017). Neben Vismodegib können die Patienten derzeit nur auf eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zurückgreifen (G-BA 2017). Mit Sonidegib steht nun eine neue Behandlungsoption zur Verfügung, die ein verbessertes Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil bietet (siehe auch Modul 4 Abschnitt 3).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Krankheitsprogression des BCC, des laBCC sowie des mBCC, werden bisher in der Literatur nur wenig beschrieben. Diese Lücke ergibt sich zum einen aufgrund der Seltenheit und zum anderen aufgrund der Diversität dieser Krankheit. Die Krankheit bzw. Krankheitsprogression muss patientenindividuell in einem interdisziplinären Tumorboard beurteilt werden (Berking 2014; Leiter 2016; Yu 2014). Patienten, die aufgrund des

Fortschreitens der Krankheit nicht mehr für eine OP und / oder RT in Frage kommen, können mit einem Hh-Inhibitor behandelt werden. Diese patientenindividuelle Definition führt dazu, dass national und international aufgrund einer lückenhaften Erfassung dieser Erkrankung kaum belastbare Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des laBCC berichtet werden und diese darüber hinaus mit großen Spannbreiten versehen sind. Üblicherweise wird in der internationalen Gesundheitsberichterstattung das BCC nicht gesondert, sondern nur im Rahmen der NMSC zusammen mit anderen Formen des sogenannten „hellen Hautkrebses“ wie dem SCC erfasst.

In einigen wenigen epidemiologischen Krebsregistern, die NMSC annähernd vollzählig erfassen, machen diese bis zu 25 % aller bösartigen Neubildungen aus, wobei vermutlich ungefähr 80 % dieser NMSC-Fälle auf das BCC zurückzuführen sind (Berking 2014; DKG 2012; Lear 2017; RKI 2010). Demgegenüber beträgt der Anteil der NMSC an der Mortalität aller Karzinome aufgrund der guten Prognose lediglich 0,25 % (RKI 2010). Der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) nach erkranken in Deutschland jährlich rund 160.000 Menschen neu an einem Basalzellkarzinom (DKG 2017a). Während die exakte Zahl von Patienten mit BCC weiterhin schwierig zu erheben ist, lässt sich aus den genannten – und in weiteren Quellen berichteten – Zahlen zur Epidemiologie für das BCC eine Inzidenz zwischen 0,07 bis 0,3 % für Deutschland schätzen (Berking 2014; DKG 2012; Rütten 2017). Die S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom der Haut“ gibt eine Inzidenz von 0,17 % an (DKG 2012).

In Deutschland erhöhte sich die Inzidenz des NMSC in den letzten Jahren signifikant. Daten aus Krebsregistern von 14 deutschen Bundesländern berichten von einem Anstieg von 43,1 Fällen/100.000 im Jahr 1998 auf 105,2 Fälle/100.000 im Jahr 2010. Dieser ansteigende Trend des BCC wird auch durch berichtete Inzidenzen, die einen Anstieg um das Zwei- bis Dreifache in den letzten 30 Jahren beobachtet (Berking 2014) – sowohl in Mitteleuropa, als auch weltweit – bestätigt (Samarasinghe 2011). Auch die EPIDERM-Studie verzeichnet einen Anstieg der Inzidenzrate jährlich um fünf bis sieben Prozent (ESCF 2011). Dies reflektiert sowohl den demografischen Wandel als auch ein verändertes Risikoverhalten (UV-Exposition durch Sonnenlicht und Solarien). Aus Versorgungssicht kommt hinzu, dass Rezidive (ungefähr 30 %) und Zweitumore die Inzidenz des BCC zusätzlich erhöhen (Epstein 2008).

Allgemein sind Männer etwas häufiger als Frauen durch das BCC betroffen. Für beide Geschlechter liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter derzeit bei etwa 60 Jahren. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter (Samarasinghe 2011). Ein BCC kann aber grundsätzlich in jedem Alter auftreten und auch die Zahl der jüngeren Betroffenen ist in den letzten Jahren angestiegen (Berking 2014; Christenson 2005). Auslösende Faktoren hierfür scheinen ein verändertes Freizeitverhalten (Outdoor-Aktivitäten) sowie z. B. der Besuch von Solarien zu sein (DKG 2017b).

Das laBCC ist im Vergleich zum BCC als sehr selten einzuschätzen, zudem stehen aufgrund der bereits genannten fehlenden bzw. lückenhaften Erfassung in Krebsregistern und Datenbanken sowie auch einer bislang uneinheitlichen laBCC-Definition keine belastbaren Daten zur Verfügung (Trakatelli 2014). Bislang wurde das laBCC in der Literatur bzw. von der Fachwelt auch wegen der geringen Inzidenz und Prävalenz wenig beachtet (Lear 2017). Seit der Zulassung von Vismodegib in den USA und Europa wurde das laBCC in neu erschienenen

Leitlinien und Empfehlungen verschiedener Krebsgesellschaften aufgenommen (Berking 2014; DKG 2012; NCCN 2017; NCI 2017; Skin Cancer Foundation 2017).

Die Inzidenzen für die BCC sind für Deutschland wie auch für Großbritannien/England vergleichbar (Berking 2014). Die Inzidenzen aus den USA liegen meist höher und spiegeln möglicherweise eine höhere Exposition an Risikofaktoren, wie dem Sonnenlicht wider. Eine Steigerung der Inzidenzen und mehr gemeldete Fälle des BCC könnten in Deutschland auch auf die sprunghafte Zunahme an Diagnosen mit der Einführung des Hautkrebscreenings zurückgeführt werden (RKI 2016). Publikationen zur Inzidenz des laBCC sind bis auf eine Publikation aus der Schweiz bisher nicht verfügbar (Dreier 2014). Prävalenzen für das BCC basieren auf dem italienischen Versorgungskontext (Degli Esposti 2015). Ebenfalls wird die Prävalenz des laBCC basierend auf den italienischen BCC-Fällen für die Berechnung der Zielpopulation hinzugezogen (Lear 2016).

Tabelle 3-2: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/laBCC

Erkrankung	Spezifikation	Häufigkeit	Quelle
Inzidenz pro Jahr			
ICD-10 C44 ^a	Deutschland	0,113 %	GEKID 2016
BCC	Deutschland	0,07 – 0,08 %	Berking 2014
	Deutschland	0,1 %	GEKID 2016
	Deutschland	0,159 %	Derma.de 2017
	Deutschland	0,17 %	DKG 2012
	Deutschland	0,3 %	Rütten 2017
	England	0,076 %	Lomas 2012
	Großbritannien	0,115 %	Berking 2014
	USA	0,17 %	Berking 2014
	USA	0,535 %	Asgari 2015
	Australien	> 0,8 %	Berking 2014
	Afrika	< 0,001 %	Lomas 2012
laBCC	Inzidenz aller BCC Fälle	11/9652 (=0,114 %)	Dreier 2014
Verlauf der Inzidenz			
BCC	Deutschland	+ 5 – 7 % pro Jahr	ESCF 2011
laBCC	k.A.	k.A.	
Prävalenz			
BCC	Prävalenz pro Jahr Italien	0,06 – 0,1 %	Degli Esposti 2015
BCC	Lebenszeitprävalenz USA	4,5 %	Chahal 2017
laBCC	Prävalenz pro Jahr USA	471/56987 (=0,0083 %)	Goldenberg 2016
laBCC	Prävalenz aller BCC Fälle pro Jahr UK	0,25 %	Lear 2016
Rezidive			
laBCC	1. Jahr	21 %	Lear 2016
	2. Jahr	41 %	
	3. Jahr	62 %	
	4. Jahr	76 %	
Weitere Parameter			
NMSC	Geschlechterverteilung	Männer: 0,178 %	RKI 2016
	Deutschland	Frauen: 0,140 %	
BCC	Geschlechterverteilung	Männer > Frauen	DKG 2012
BCC	Durchschnittliches Erkrankungsalter	60 Jahre	DKG 2012
a: Innerhalb der ICD-10-Klassifizierung C44 sind 80 % dem BCC zuzuordnen (DKG 2012).			
BCC: Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma); laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); NMSC: nicht-melanomisches Hautkarzinom; UK: United Kingdom			

Internationale Angaben zur Inzidenz von laBCC variieren stark (Tabelle 3-2) (Apalla 2017). Für die Berechnung der Patienten im Anwendungsgebiet wird daher eine Spanne herangezogen. Diese Spanne ergibt sich aus der Inzidenz pro Jahr von 0,07 bis 0,3 % sowie der Inzidenz berechnet aus dem Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)-Atlas von 2013 (Berking 2014; DKG 2012; GEKID 2016; Rütten 2017). Die Inzidenz aus dem GEKID-Atlas ist für den ICD-10-Code C44 erfasst, so dass 80 % der erfassten Population BCC-Patienten darstellen. Die Inzidenz für laBCC in der Schweiz sowie die Prävalenz in UK erscheint aufgrund des vergleichbaren Versorgungskontexts, der geografischen Nähe und einer vergleichbaren Sonnenexposition zu Deutschland als valide Quellen und werden daher für die Schätzung der Inzidenz in Deutschland herangezogen (Dreier 2014; Lear 2016).

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2013)	80.767.500	DeStatis 2017
Erwachsene Patienten	67.691.930	DeStatis 2017
Inzidenz der Patienten mit BCC 0,07 % pro Jahr 0,159 % pro Jahr 0,3 % pro Jahr	47.384 107.630 203.076	Berking 2014; GEKID 2016; Rütten 2017
Davon Inzidenz der Patienten mit laBCC 0,114 %	54 232	Dreier 2014
Prävalenz der Patienten mit BCC 0,06 % 0,1 %	40.615 67.692	Degli Esposti 2015
Davon Prävalenz der Patienten mit laBCC 0,25 %	102 169	Lear 2016
Anzahl der Patienten mit laBCC	156 bis 401	-

Basierend auf den Inzidenzen sowie den Prävalenzen von Patienten mit BCC, respektive von Patienten mit laBCC, ergeben sich 156 bis 401 Patienten mit laBCC pro Jahr in Deutschland. Diese Zahlen werden auch durch Erhebungen von Real-World-Daten gestützt, welche für das Jahr 2016 1.277 zulasten der GKV-verschriebene Packungen von Erivedge® ausweisen (INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016). Unter der Annahme einer kontinuierlichen Therapie von 365 Tagen unter Erivedge® lässt dies auf eine Anzahl von rund 98 im Jahr 2016

behandelte GKV-relevante Patienten in den Anwendungsgebieten von Erivedge® (laBCC sowie zusätzlich mBCC) schließen.

Das Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) ist angezeigt für Patienten mit laBCC, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Die Zuordnung zu dem Anwendungsgebiet wird individuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard beurteilt. Daraus ergeben sich Unsicherheiten in Bezug auf die Patientenzahlen im Anwendungsgebiet.

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

Für Deutschland liegen seit 1970 Daten zur Häufigkeit des BCC, basierend auf dem Krebsregister des Saarlandes, vor. In den 1970er und 1980er Jahren stieg die Zahl der Patienten mit BCC kontinuierlich an. Seit dem Beginn der 90er Jahre hat sich diese Zahl stabilisiert (Breitbart 2004). Dagegen wurde in einer Studie der Europäischen Hautkrebsstiftung (ESCF) eine Steigerung der Inzidenz des BCC in Deutschland mit fünf bis sieben Prozent pro Jahr angegeben (ESCF 2011).

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenpopulation mit laBCC in Deutschland

Jahr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Min. Patienten^a	156	158	160	163	165	168	171	174	177	180
Max. Patienten^a	401	410	421	431	442	454	466	478	491	504

a. Die Berechnung basiert auf einer Berechnung von Sun Pharmaceuticals
 Max: maximale Anzahl; Min: minimale Anzahl
 Quelle: GEKID 2016

Für die Berechnung einer Fünfjahresprognose wurde das Krebsregister des GEKID mit den Inzidenzdaten von 2013 herangezogen. Basierend auf einer Inzidenz für den ICD-10-Code (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut) von 113/100.000 bei Männern und 86/100.000 bei Frauen wurde die Inzidenz für NMSC (insgesamt 199/100.000) berechnet. Das Robert Koch-Institut beziffert den Anteil der BCC Patienten an allen NMSC-Patienten auf 77 % (RKI 2016). Weitere Publikationen berichten einen Anteil von 80 % (Berking 2014). Folglich ergaben sich 159 Patienten mit BCC für das Jahr 2013. Im Jahr 2008 wurde das Hautkrebscreening in Deutschland eingeführt (DKG 2014). Daraufhin kam es im Jahr 2008 zu einem sprunghaften Anstieg der registrierten Fälle. Die Inzidenzen aus dem Jahr 2013 wurden basierend auf einer konservativen Wachstumsrate von 4,2 % innerhalb der Jahre 2008 bis 2013 bis auf das Jahr 2022 extrapoliert. Aufgrund der überproportionalen Wachstumsrate in den Jahren 2008 bis 2013 ist bei der hier dargestellten Entwicklung des Wachstums mit Projektion bis 2022 von einer Überschätzung der prognostizierten Patientenpopulation auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sonidegib (Odomzo®)	156 – 401	134 – 345 ^a
a: Unter der Annahme, dass 86,07 % aller krankenversicherten Personen gesetzlich krankenversichert sind und kein Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsrate zwischen privat und gesetzlich krankenversicherten Personen besteht		

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

Anzahl der Patienten in der GKV

Sonidegib (Odomzo®) ist indiziert für Patienten mit laBCC, die weder für eine OP, noch für eine RT in Frage kommen. Der Bevölkerungsstand für das Jahr 2016 ist zum aktuellen Datum noch nicht veröffentlicht. Folglich bezieht sich die Berechnung der Patienten in der GKV auf das Jahr 2015 und wird anschließend auf das Jahr 2017 extrapoliert. Zum 31.12.2015 wurde die Bevölkerung von Deutschland auf 82,18 Millionen Einwohner beziffert. Der Anteil der Versicherten in der GKV belief sich im Jahr 2015 auf 70,73 Millionen GKV-Versicherte. Somit ergibt sich für das Jahr 2015 ein Anteil der GKV-Versicherten von 86,07 % (BMG 2017; DeStatis 2017). Dieser Anteil von 86,07 % wurde auf die Anzahl der Patienten in der

Zielpopulation angewendet und ergibt eine Spanne von 134 bis 345 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund der mangelhaft verfügbaren Angaben bezüglich der Inzidenz des laBCC in Deutschland ergibt sich eine relativ große Unsicherheit in Bezug auf die Patientenzahlen in der GKV. Der G-BA hatte im Verfahren von Vismodegib die Anzahl von 280 GKV-relevanten Patienten bestätigt (G-BA 2016). Die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist wahrscheinlich überschätzt, da auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Verschreibungsdaten von Vismodegib (Erivedge®) ein deutlich geringerer Anteil an GKV-relevanten Patienten hervorgeht (INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sonidegib (Odomzo®)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen	Gering	134 bis 345

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In Deutschland gib es mehr als 67,69 Millionen erwachsene Personen. Von diesen erwachsenen Personen leiden 156 bis 401 Patienten an einem laBCC. Die Anzahl an GKV-Patienten beträgt wie in Tabelle 3-1 beziffert 134 bis 345. Diese Patienten können nicht mehr mit einer kurativen

OP oder einer RT behandelt werden und diesen Patienten kann mit Sonidegib eine Behandlungsalternative angeboten werden.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Population vor. Somit ist davon auszugehen, dass alle 134 bis 345 erwachsenen GKV-Patienten mit laBCC, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen, von einem geringen Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Informationen und Daten sind relevante Publikationen zum NMSC sowie zu dem Wirkstoffen Vismodegib und Sonidegib. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche am 10.08.2017 durchgeführt. Zusätzlich wurde eine umfassende orientierende Literaturrecherche für aktuelle epidemiologische Daten und Leitlinien am 22.08.2017 auf PubMed/Medline durchgeführt.

Die Suchbegriffe waren: „laBCC“, „BCC“, „Advanced BCC“, „Locally advanced BCC“, „Basal cell carcinoma“

Folgende Leitlinien wurden identifiziert:

- National Comprehensive Cancer Network, Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016/ 1.2017/ 1.2018 (NCCN 2016, 2017)

- European Dermatology Forum (EDF), Guideline on the treatment of Basal Cell Carcinoma, 2012 (EDF 2012)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut, Update 2012 (DKG 2012)
- Hofbauer, Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin, 2014 (Hofbauer 2014)
- Newlands, Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, 2016 (Newlands 2016)
- Koyfman, ACR Appropriateness Criteria® Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck, 2016 (Koyfman 2016)
- Cancer Council Australia (CCA) and Australian Cancer Network (CAN), 2008 (CCA 2008)
- Zloty, Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma, 2015 (Zloty 2015)

Weiterhin wurden Informationen und Daten der DDG (www.derma.net), des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bmg.bund.de), des Deutschen Krebsinformationsdienstes (www.krebsinformationsdienst.de), der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de), des IQWiG (www.iqwig.de), des G-BA (www.g-ba.de) und der AM-Kommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de) herangezogen. Die Informationen wurden bis zum 10. Januar 2018 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Affleck A. G., Gore A., Millard L. G. et al. 2007. *Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 21 (2), S. 262–263.
2. Alam M., Nanda S., Mittal B. B. et al. 2011. *The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review*. Journal of the American Academy of Dermatology 65 (2), S. 377–388.
3. Ally M. S., Aasi S., Wysong A. et al. 2014. *An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma*. Journal of the American Academy of Dermatology 71 (5), S. 904-911.e1.

4. Alter M., Hillen U., Leiter U. et al. 2015. *Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma [Aktuelle Diagnostik und Behandlung des Basalzellkarzinoms]*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 13 (9), S. 863-74; quiz 875.
5. American Cancer Society (ACS) 2016. *Basal and Squamous Cell Skin Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8818.00.pdf>, abgerufen am: 04.10.2017.
6. Amin S. H., Tibes R., Kim J.-E. et al. 2010. *Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma*. The Laryngoscope 120 (12), S. 2456–2459.
7. Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. et al. 2017. *Epidemiological trends in skin cancer*. Dermatology practical & conceptual 7 (2), S. 1–6.
8. Archontaki M., Stavrianos S. D., Korkolis D. P. et al. 2009. *Giant Basal cell carcinoma: clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature*. Anticancer research 29 (7), S. 2655–2663.
9. Arensdorf A. M., Marada S. und Ogden S. K. 2016. *Smoothened Regulation: A Tale of Two Signals*. Trends in pharmacological sciences 37 (1), S. 62–72.
10. Asgari M. M., Moffet H. H., Ray G. T. et al. 2015. *Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012*. JAMA dermatology 151 (9), S. 976–981.
11. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2016. *Skin cancer in Australia: Cat. no. CAN 96*. Verfügbar unter: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/0368fb8b-10ef-4631-aa14-cb6d55043e4b/18197.pdf.aspx?inline=true>, abgerufen am: 04.10.2017.
12. Avril M. F., Auperin A., Margulis A. et al. 1997. *Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study*. British journal of cancer 76 (1), S. 100–106.
13. Bauer A., Diepgen T. L. und Schmitt J. 2011. *Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature*. The British journal of dermatology 165 (3), S. 612–625.
14. Berking C., Hauschild, Axel, Kölbl O. et al. 2014. *[Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer] Basalzellkarzinom – Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs: Medizin: Übersichtsarbeit*. Deutsches Ärzteblatt international 111 (22), S. 389–395.
15. Bork K., Burgdorf W. und Hoede N. 2008. *Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie: Atlas und Handbuch; mit 37 Tabellen*, 3. Aufl. Schattauer.
16. Breitbart E. W., Wende A., Mohr P. et al. 2004. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 22. Hautkrebs*. Verfügbar unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/The-menhefte/hautkrebs_inhalt.html, abgerufen am: 12.10.2017.

17. Brill T. J. und Kaufmann R. 2015. *1.2.2 Maligne epitheliale Tumoren: aktualisiert 2015*. Verfügbar unter: <http://docplayer.org/storage/49/25384718/1507465740/K9gYdQxRx0VO7CY11jBJ1g/25384718.pdf>, abgerufen am: 08.10.2017.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf, abgerufen am: 17.10.2017.
19. Cancer Council Australia (CCA) und Australian Cancer Network (ACN) 2008. *Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia*. Verfügbar unter: http://www.cancer.org.au/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=NbpkRj-IrIm34h_yCNTbkPgyIYpXGN3EpUn-vRoATck, abgerufen am: 05.10.2017.
20. Chahal H. S., Rieger K. E. und Sarin K. Y. 2017. *Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age*. Journal of the American Academy of Dermatology 76 (2), S. 353–354.
21. Chiang C., Swan R. Z., Grachtchouk M. et al. 1999. *Essential Role for Sonic hedgehog during Hair Follicle Morphogenesis*. Developmental Biology 205 (1), S. 1–9.
22. Christenson L. J., Borrowman T. A., Vachon C. M. et al. 2005. *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years*. JAMA 294 (6), S. 681–690.
23. Cohen B., Weiss G. und Yin H. 2000. *Basal cell carcinoma (BCC) causing spinal cord compression*. Dermatology online journal 6 (1), S. 12.
24. Cowey C. L. 2013. *Targeted therapy for advanced Basal-cell carcinoma: vismodegib and beyond*. Dermatology and therapy 3 (1), S. 17–31.
25. Dandurand M., Petit T., Martel P. et al. 2006. *Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines*. European journal of dermatology : EJD 16 (4), S. 394–401.
26. Decker A., Nijhawan R., Barker C. A. et al. 2016. *Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Management Challenges and Role of Multidisciplinary Approach*. Clinical Skin Cancer 1 (1), S. 30–35.
27. Degli Esposti L., Sangiorgi D., Buda S. et al. 2015. *Disease Prevalence and Healthcare Resources Consumption in Patients with Basal Cell Carcinoma in Italian Lhus*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18 (7), S. A484.
28. Derma.de 2017. *Leitlinie: Basalzellkarzinom: Die "Leitlinien" der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen*

e. V. Verfügbar unter:

<http://www.derma.de/de/daten/leitlinien/leitlinien/basalzellkarzinom-basaliom-basalzellepitheliom/>, abgerufen am: 08.10.2017.

29. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2017a. *Basalzellkarzinom (Basaliom)*. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/basalzellkarzinom.html>, abgerufen am: 04.10.2017.
30. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2017b. *SOLARIUM UND HAUTKREBS*. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/sonne-und-freizeit/solarium-und-hautkrebs.html>, abgerufen am: 08.10.2017.
31. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) et al. 2012. *Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012) - aktueller Stand: 12/2013: Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom_2013-verlaengert.pdf, abgerufen am: 04.10.2017.
32. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs: Langversion 1.1*. AWMF Registernummer: 032/052OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OL_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf, abgerufen am: 17.10.2017.
33. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Auszug aus dem Arzneimittel-Informationssystem vom 24.07.2017: Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/aj29.htm>, abgerufen am: 24.07.2017.
34. Dreier J., Cheng P. F., Bogdan Alleman I. et al. 2014. *Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis*. The British journal of dermatology 171 (5), S. 1066–1072.
35. Ebbesen M. 2013. *Further Development of Beauchamp and Childress' Theory Based on Empirical Ethics*. Journal of Clinical Research & Bioethics 04 (02), S. 6-e001.
36. Epstein E. H. 2008. *Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog*. Nature reviews. Cancer 8 (10), S. 743–754.
37. Europäische Hautkrebsstiftung (ESCF) 2011. *Pressemeldung - EU-Studie beweist: 30 Prozent mehr Hautkrebs als erwartet: Europäische Hautkrebsstiftung warnt vor Bagatellisierung*. Verfügbar unter: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Pressemeldung_ESCF_HellerHautkrebs.pdf, abgerufen am: 04.10.2017.

38. European Dermatology Forum (EDF) 2012. *Guideline on the Treatment of Basal Cell Carcinoma: Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum*. Verfügbar unter: <http://www.euroderm.org>, abgerufen am: 25.07.2017.
39. European Medicines Agency (EMA) 2013a. *Assessment Report Erivedge®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf, abgerufen am: 30.08.017.
40. European Medicines Agency (EMA) 2013b. *Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002602/WC500142522.pdf, abgerufen am: 05.10.2017.
41. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment Report Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
42. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *EPAR summary for the public: Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002839/WC500192969.pdf, abgerufen am: 09.10.2017.
43. Fitzpatrick T. B. 1988. *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI*. Archives of dermatology 124 (6), S. 869–871.
44. Food and Drug Administration (FDA) 2012. *Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule*. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000Approv.pdf, abgerufen am: 05.10.2017.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.07.2017.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-154*. Data on file.
47. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2016. *Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner)*. C44 Sonstige Tumoren der Haut von 2003 bis 2013. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C44&Year_from=2003&Year_to=2013&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on, abgerufen am: 17.10.2017.
48. Goel V., Hurh E., Stein A. et al. 2016. *Population pharmacokinetics of sonidegib (LDE225), an oral inhibitor of hedgehog pathway signaling, in healthy subjects and in*

- patients with advanced solid tumors. Cancer chemotherapy and pharmacology* 77 (4), S. 745–755.
49. Goldenberg G., Karagiannis T., Palmer J. B. et al. 2016. *Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study.* *Journal of the American Academy of Dermatology* 75 (5), S. 957-966.e2.
50. Göppner D. und Leverkus M. 2011. *Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease.* *Journal of skin cancer* 2011 (Article ID 650258), S. 1–8.
51. Gorlin R. J. und Goltz R. W. 1960. *Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome.* *The New England journal of medicine* 262, S. 908–912.
52. Graham R. A., Lum B. L., Cheeti S. et al. 2011. *Pharmacokinetics of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: the role of alpha-1-acid glycoprotein binding.* Verfügbar unter: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/8/2512.full-text.pdf>, abgerufen am: 25.10.2017.
53. Hofbauer G., Anliker M., Boehncke W.-H. et al. 2014. *Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin.* *Swiss medical weekly* 144, S. 1–19.
54. Hoff D. D. von, LoRusso P. M., Rudin C. M. et al. 2009. *Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma.* *The New England journal of medicine* 361 (12), S. 1164–1172.
55. INSIGHT Health GmbH & Co. KG 2016. *Insight Health Datenbank Nationale Kostenträger-Informationen NVI-KT.* Data on file.
56. Kasper M., Jaks V., Hohl D. et al. 2012. *Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies.* *The Journal of clinical investigation* 122 (2), S. 455–463.
57. Katalinic A., Kunze U. und Schäfer T. 2003. *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer).* *The British journal of dermatology* 149 (6), S. 1200–1206.
58. Kaufmann R. 1998. *Management of Epithelial Dermatologic Neoplasia.* *Oncology Research and Treatment* 21 (1), S. 36–43.
59. Kauvar A. N. B., Cronin T., JR., Roenigk R. et al. 2015. *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods.* *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 41 (5), S. 550–571.
60. Kiiski V., Vries E. de, Flohil S. C. et al. 2010. *Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas.* *Archives of dermatology* 146 (8), S. 848–855.

61. Kish T. und Corry L. 2016. *Sonidegib (Odomzo) for the Systemic Treatment of Adults With Recurrent, Locally Advanced Basal Cell Skin Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849341/>, abgerufen am: 25.10.2017.
62. Kovarik C. L., Stewart D. und Barnard J. J. 2005. *Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 52 (1), S. 149–151.
63. Koyfman S. A., Cooper J. S., Beitler J. J. et al. 2016. *ACR Appropriateness Criteria[®] Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck*. *Head & neck* 38 (2), S. 175–182.
64. Kricger A., Armstrong B. K., English D. R. et al. 1995. *Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia*. *International journal of cancer* 60 (4), S. 489–494.
65. Lacouture M. E., Dreno B., Ascierto P. A. et al. 2016. *Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*. *The oncologist* 21 (10), S. 1218–1229.
66. Lanoue J. und Goldenberg G. 2016. *Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies*. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 9 (5), S. 26–36.
67. Lear J., Jakubanis R., Silvey M. et al. 2016. *Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK*. *J Clin Oncol* 34, S. 1.
68. Lear J. T. 2012. *Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 366 (23), S. 2225–2226.
69. Lear J. T., Basset-Seguín N., Kaatz M. et al. 2017. *Treatment patterns and outcomes for patients with locally advanced basal cell carcinoma before availability of Hedgehog pathway inhibitors: a retrospective chart review*. *European journal of dermatology : EJD* 27 (4), S. 386–392.
70. Lear J. T., Corner C., Dziejwski P. et al. 2014. *Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective*. *British journal of cancer* 111 (8), S. 1476–1481.
71. LeBoit P. E., Burg G., Weedon D. et al. (Hrsg.) 2006. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of skin tumours*. IARC Press, Lyon.
72. Leiter U. und Garbe C. 2016. *Das Basalzellkarzinom – Diagnostik und Management*. *Der Klinikarzt* 45 (04), S. 190–195.
73. Lencioni R. und Llovet J. M. 2010. *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. *Seminars in liver disease* 30 (1), S. 52–60.
74. Lewis K. G. und Weinstock M. A. 2007. *Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000*. *The Journal of investigative dermatology* 127 (10), S. 2323–2327.

75. Ling G., Ahmadian A., Persson A. et al. 2001. *PATCHED and p53 gene alterations in sporadic and hereditary basal cell cancer*. *Oncogene* 20 (53), S. 7770–7778.
76. Lomas A., Leonardi-Bee J. und Bath-Hextall F. 2012. *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*. *The British journal of dermatology* 166 (5), S. 1069–1080.
77. Long S. D., Kuhn M. J. und Wynstra J. H. 1993. *Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp*. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society* 17 (6), S. 469–471.
78. LoRusso P. M., Rudin C. M., Reddy J. C. et al. 2011. *Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 17 (8), S. 2502–2511.
79. Macha M. A., Batra S. K. und Ganti A. K. 2013. *Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma*. *Cancer management and research* 5, S. 197–203.
80. Margo C. E. und Waltz K. 1993. *Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin*. *Survey of ophthalmology* 38 (2), S. 169–192.
81. McMahon A. P., Ingham P. W. und Tabin C. J. 2003. *Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling*. *Current topics in developmental biology* 53, S. 1–114.
82. Michaelsson G., Olsson E. und Westermarck P. 1981. *The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis*. *Acta dermato-venereologica* 61 (6), S. 497–503.
83. Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2015. *Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial*. *The Lancet. Oncology* 16 (6), S. 716–728.
84. Mohan S. V. und Chang A. L. S. 2014. *Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations*. *Current dermatology reports* 3 (eCollection), S. 40–45.
85. Moll I., Jung E. G., Augustin M. et al. 2016. *Dermatologie*, 8. Aufl. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, S. 536.
86. Mosterd K., Arits A. H. M. M., Thissen M. R. T. et al. 2009. *Histology-based Treatment of Basal Cell Carcinoma*. *Acta dermato-venereologica* 89 (5), S. 454–458.
87. National Cancer Institute (NCI) und Physician Data Query (PDQ) 2017. *PDQ® Skin Cancer Treatment: Health Professional Version*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-treatment-pdq>, abgerufen am: 04.10.2017.
88. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Basal Cell Skin Cancer - Version 1.2017*.

Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf,
abgerufen am: 29.08.2017.

89. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Basal Cell Skin Cancer - Version 1.2018*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc_blocks.pdf, abgerufen am: 09.11.2017.
90. Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs (NVKH) 2015. *Strategiepapier zur Umsetzung des Nationalen Krebsplans (NKP) auf dem Gebiet der Dermatologie: 31.01.2015*. Verfügbar unter: http://nvkh.de/fileadmin/nvkh/downloads/Strategiepapier_der_NVKH.pdf, abgerufen am: 08.10.2017.
91. Newlands C., Currie R., Memon A. et al. 2016. *Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. The Journal of laryngology and otology 130 (S2), S. S125-S132.
92. Pak E. und Segal R. A. 2016. *Hedgehog Signal Transduction: Key Players, Oncogenic Drivers, and Cancer Therapy*. Developmental cell 38 (4), S. 333–344.
93. Pearse, R V 2nd, Collier L. S., Scott M. P. et al. 1999. *Vertebrate homologs of Drosophila suppressor of fused interact with the gli family of transcriptional regulators*. Developmental Biology 212 (2), S. 323–336.
94. Peris K., Licitra L., Ascierio P. A. et al. 2015. *Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus*. Verfügbar unter: <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fon.14.281>, abgerufen am: 25.10.2017.
95. Puig S. und Berrocal A. 2015. *Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma*. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 17 (7), S. 497–503.
96. Rass K. und Tilgen W. 2008. *Treatment of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer: Chapter 23*, in: Reichrath J. (Hrsg.), *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, vol. 624. Springer-Verlag, New York, S. 296–318.
97. Rieger U. M., Schlecker C., Pierer G. et al. 2009. *Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision*. Tumori 95 (2), S. 258–263.
98. Robert Koch-Institut (RKI) 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 05.10.2017.
99. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Verfügbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html, abgerufen am: 12.10.2017.

100. Roche Pharma AG 2017. *Fachinformation Erivedge®: Stand April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 24.07.2017.
101. Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R. et al. 2015. *Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012*. *JAMA dermatology* 151 (10), S. 1081–1086.
102. Rogers H. W., Weinstock M. A., Harris A. R. et al. 2010. *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. *Archives of dermatology* 146 (3), S. 283–287.
103. Rubin A. I., Chen E. H. und Ratner D. 2005. *Basal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 353 (21), S. 2262–2269.
104. Rudolph C., Schnoor M., Eisemann N. et al. 2015. *Inzidenztrends bei nicht-melanozytärem Hautkrebs in Deutschland von 1998 bis 2010 [Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010]*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 13 (8), S. 788–797.
105. Rütten S., Wentscher U., Hofmann J. et al. 2017. *Was ist ein Basaliom? | TK: Rütten S, Wentscher U, Hofmann J, Techniker Krankenkasse*. Verfügbar unter: <https://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-b/basaliom/26810?printstyle=true>, abgerufen am: 04.10.2017.
106. Samarasinghe V., Madan V. und Lear J. T. 2011. *Focus on Basal cell carcinoma*. *Journal of skin cancer* 2011 (Article ID 328615), S. 1–5.
107. Scales S. J. und de Sauvage F. J. 2009. *Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy*. *Trends in pharmacological sciences* 30 (6), S. 303–312.
108. Schäfer I., Reusch M., Siebert J. et al. 2014. *Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 12 (9), S. 803–811.
109. Sekulic A., Mangold A. R., Northfelt D. W. et al. 2013. *Advanced basal cell carcinoma of the skin: targeting the hedgehog pathway*. *Current opinion in oncology* 25 (3), S. 218–223.
110. Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. et al. 2012. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 366 (23), S. 2171–2179.
111. Sendur N., Karaman G., Dikicioglu E. et al. 2004. *Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 18 (3), S. 334–336.

112. Silapunt S., Chen L. und Migden M. R. 2016. *Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness*. Therapeutic advances in medical oncology 8 (5), S. 375–382.
113. Skin Cancer Foundation 2017. *Basal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/basal-cell-carcinoma>, abgerufen am: 29.08.2017.
114. SkinCancer.org und Huber A. A. 2007. *ASK THE EXPERT: Is sun exposure the only cause of skin cancer?: Published in the Spring 2007 Edition of Sun & Skin News*. Verfügbar unter: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/ask-the-experts/is-sun-exposure-the-only-cause-of-skin-cancer>, abgerufen am: 05.10.207.
115. So P.-L., Tang J. Y. und Epstein E. H. 2010. *Novel investigational drugs for basal cell carcinoma*. Expert opinion on investigational drugs 19 (9), S. 1099–1112.
116. Sonntag M., Reifenberger J., Megahed M. et al. 2004. *Ulcus terebrans*. Der Hautarzt 55 (10), S. 983–985.
117. Stang A., Ziegler S., Buchner U. et al. 2007. *Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach*. International journal of dermatology 46 (6), S. 564–570.
118. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2017. *GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=5C79168CCE43A2C38340976240472A17.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1510179811059&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 28.11.2017.
119. Sterry W. 2006. *Guidelines: the management of basal cell carcinoma*. European journal of dermatology : EJD 16 (5), S. 467–475.
120. Stone D. M., Murone M., Luoh S. et al. 1999. *Characterization of the human suppressor of fused, a negative regulator of the zinc-finger transcription factor Gli*. Journal of cell science 112 (Pt 23), S. 4437–4448.
121. Sun Pharmaceuticals 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.
122. Tang J. Y., Mackay-Wiggan J. M., Aszterbaum M. et al. 2012. *Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome*. The New England journal of medicine 366 (23), S. 2180–2188.
123. Telfer N. R., Colver G. B. und Morton C. A. 2008. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. The British journal of dermatology 159 (1), S. 35–48.
124. Trakatelli M., Morton C., Nagore E. et al. 2014. *Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management*. European journal of dermatology : EJD 24 (3), S. 312–329.

125. Tran B. A. P., Alexander T. und Somani A.-K. 2017. *Biochemical pathways and targeted therapies in basal cell carcinoma: A systematic review*. Journal of Surgical Dermatology 2 (1), S. 23–34.
126. Undén A. B., Zaphiropoulos P. G., Bruce K. et al. 1997. *Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma*. Cancer research 57 (12), S. 2336–2340.
127. Varga E., Korom I., Raskó Z. et al. 2011. *Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century*. Journal of skin cancer 2011 (Article ID 392151), S. 1–4.
128. Vries E. de, Micallef R., Brewster D. H. et al. 2012. *Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions*. Archives of dermatology 148 (3), S. 347–354.
129. Wahid M., Jawed A., Mandal R. K. et al. 2016. *Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas*. Critical reviews in oncology/hematology 98, S. 235–241.
130. Walling H. W., Fosko S. W., Geraminejad P. A. et al. 2004. *Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management*. Cancer metastasis reviews 23 (3-4), S. 389–402.
131. Wengler U. und Siegfried W. 1990. *Metastasiertes Basaliom [Metastatic basal cell carcinoma]*. Deutsche medizinische Wochenschrift 115 (11), S. 418–421.
132. Wilkie A. O. und Morriss-Kay G. M. 2001. *Genetics of craniofacial development and malformation*. Nature reviews. Genetics 2 (6), S. 458–468.
133. Wong C. S. M., Strange R. C. und Lear J. T. 2003. *Basal cell carcinoma*. BMJ (Clinical research ed.) 327 (7418), S. 794–798.
134. Wu S., Han J., Li W.-Q. et al. 2013. *Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men*. American journal of epidemiology 178 (6), S. 890–897.
135. Yu J., Aldabagh B., Wang J. et al. 2014. *Multidisciplinary management of advanced basal cell carcinoma: report of four cases*. Journal of drugs in dermatology : JDD 13 (5), S. 601–606.
136. Zloty D., Guenther L. C., Sapijaszko M. et al. 2015. *Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma*. Journal of cutaneous medicine and surgery 19 (3), S. 239–248.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)				
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen	Kontinuierlich: 1 * täglich eine Hartkapsel (200 mg)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)				
Vismodegib (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) ^a • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	Kontinuierlich: 1 * täglich eine Hartkapsel (150 mg)	365	1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:				
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<p>a: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation.</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma); mg: Milligramm Quelle: Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)

Laut Fachinformation von Odomzo® wird die tägliche orale Einnahme einer Hartkapsel Sonidegib (200 mg) empfohlen (Sun Pharmaceuticals 2018a).

Patienten erhalten das zu bewertende Arzneimittel kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist, oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. Die Behandlungsdauer variiert patientenindividuell und muss regelmäßig durch den behandelnden Arzt bewertet werden. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde eine Therapiedauer von einem Jahr (entspricht 365 Tagen) angesetzt. Patienten mit laBCC müssen sich bei der Behandlung mit einem Hh-Inhibitor häufig einer ärztlich kontrollierten Unterbrechung der Arzneimitteleinnahme („drug holidays“) unterziehen. Folglich kommt es bei der Anzahl der Behandlungstage zu einer Überschätzung. In der BOLT-Zulassungsstudie war eine Unterbrechung der Behandlung von bis zu drei Wochen zulässig.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Vismodegib (Erivedge®)

Gemäß Fachinformation von Erivedge® wird die tägliche orale Einnahme einer Hartkapsel Vismodegib (150 mg) empfohlen (Roche Pharma AG 2017).

Patienten mit laBCC, die für eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind, erhalten Vismodegib kontinuierlich (Roche Pharma AG 2017). Die Einnahme von Vismodegib wurde in Studien bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Über das Fortsetzen einer Behandlung soll regelmäßig entschieden werden, da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist. Im Vergleich zu Odomzo® war in der Zulassungsstudie eine Unterbrechung der Behandlung von bis zu vier Wochen zulässig (Roche Pharma AG 2017).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)			
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Kontinuierlich: 1 * täglich eine Hartkapsel (200 mg)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)			
Vismodegib (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) ^a • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	Kontinuierlich: 1 * täglich eine Hartkapsel (150 mg)	365
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:			
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation. Der Behandlungsmodus von Vismodegib ist in beiden Indikationsgebieten identisch.</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma); mg: Milligramm</p> <p>Quelle: Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a</p>			

Die Fachinformationen von Odomzo® und Erivedge® geben jeweils keine maximale Therapiedauer an (Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a). Aufgrund des kontinuierlichen Behandlungsmodus und einer Arzneimitteleinnahme von jeweils einer Hartkapsel Sonidegib 200 mg bzw. Vismodegib 150 mg täglich, werden für einen Patienten 365 Behandlungstage pro Jahr angesetzt (G-BA 2016).

Im Versorgungsalltag stellen die 365 Behandlungstage eine Überschätzung dar. Patienten mit laBCC müssen sich bei der Behandlung mit einem Hh-Inhibitor häufig einer ärztlich kontrollierten Unterbrechung der Arzneimitteleinnahme („drug holidays“) unterziehen (Apalla 2017). Neben der Option einer Behandlungsunterbrechung („drug holiday“) bei schweren Nebenwirkungen, die für Vismodegib und Sonidegib möglich ist, ist gemäß Fachinformation nur für Sonidegib eine dauerhafte Dosisreduktion auf 200 mg zur Einnahme an jedem zweiten Tag als Reaktion auf schwere oder unerträgliche Nebenwirkungen möglich (Sun Pharmaceuticals 2018a). Aufgrund der, per Fachinformation auch permanent möglichen, Dosisreduktion für Sonidegib ist die Anzahl der Behandlungstage für Odomzo® daher überschätzt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)				
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	365	Eine Hartkapsel: 200 mg	365 Hartkapseln 365 * 200 mg = 73.000 mg ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)				
Vismodegib (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC)^a • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	365	Eine Hartkapsel: 150 mg	365 Hartkapseln 365 * 150 mg = 54.750 mg ^c
<p>a: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Vismodegib ist in beiden Indikationsgebieten identisch.</p> <p>b: Eine DDD liegt derzeit nicht vor.</p> <p>c: Die DDD für Vismodegib wird mit 0,15 g O angegeben (DIMDI 2017). Der genannte Wert entspricht der vorliegenden Berechnung mit 150 mg Vismodegib pro Tag, welche der Fachinformation von Erivedge® entnommen ist (Roche Pharma AG 2017).</p> <p>DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); g: Gramm; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma); mg: Milligramm; O: oral</p> <p>Quelle: DIMDI 2017; Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch von einer Hartkapsel pro Tag für Sonidegib bzw. Vismodegib.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)

Laut Fachinformation wird die tägliche orale Einnahme einer Hartkapsel mit 200 mg Wirkstoff empfohlen, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten (Sun Pharmaceuticals 2018a). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben (Sun Pharmaceuticals 2018a), folglich wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr (entspricht 365 Behandlungstagen) angesetzt. Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 73.000 mg pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)

Laut Fachinformation wird die tägliche Einnahme einer Hartkapsel mit 150 mg Wirkstoff empfohlen, bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen (Roche Pharma AG 2017). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben (Roche Pharma AG 2017), folglich wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von einem Jahr (entspricht 365 Behandlungstagen) angesetzt. Für eine Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54.750 mg pro Patient.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)		
Sonidegib PZN 13584445 (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	7.212,34 € pro Packung (30 Hartkapseln)	6.801,95 € pro Packung
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)		
Vismodegib PZN 09634901 (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	5.531,11 € pro Packung (28 Hartkapseln)	5.216,73 € pro Packung
€: Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Lauer-Fischer 2017; Sun Pharmaceuticals 2018b		

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

Die Apothekenverkaufspreise wurden mittels des Herstellerabgabepreises (ApU) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert wurde, zusammen.

Zum ApU wurden:

- der Großhandelsaufschlag (3,15 % (maximal 37,80 €) plus 0,70 €)
- der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis zuzüglich 3 %, 8,35 € und 0,16 €, letzteres auf Basis der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01. August 2013) addiert.

Hinzu kommt die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Zur Feststellung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die §§ 130 und 130a SGB V herangezogen (Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1a SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,77 €).

Für Sonidegib wurde der Herstellerabgabepreis berücksichtigt, der für die Aufnahme in die Lauer-Taxe am 15.02.2018 bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (Sun Pharmaceuticals 2018b) eingereicht wurde. Der Herstellerabgabepreis für Vismodegib wurde der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 15.12.2017). In Tabelle 3-11 ist die Berechnung der Kosten, nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte im Detail dargestellt.

Zuzahlungen der Patienten wurden entsprechend des IQWiG „Allgemeine Methoden“-Papier, Version 5.0 (IQWiG 2017) und der G-BA Verfahrensordnung (G-BA 2017b) nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-11: Berechnung der Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben

Bezeichnung	Preis in Euro	
	Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)
Herstellerabgabepreis (ApU)	5.837,50	4.465,85
Apothekenabgabepreis (AAP)	7.212,34	5.531,11
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 408,63	- 312,61
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77	- 1,77
Kosten pro Packung	6.801,95	5.216,73
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pU; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: Lauer-Fischer 2017; Sun Pharmaceuticals 2018b		

Weitere verordnungsfähige Packungsgrößen sind weder für Sonidegib (Odomzo®), noch für Vismodegib (Erivedge®) auf dem deutschen Markt verfügbar.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)				
Sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)				
Vismodegib (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) ^a • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; mg: Milligramm;</p> <p>Quelle: Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation von Odomzo® kommt es bei der Behandlung mit Sonidegib zu keiner regelhaft notwendigen Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie beispielsweise anfallende Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die sich innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes bewegen, werden nicht berücksichtigt (Sun Pharmaceuticals 2018a).

Entsprechend der Fachinformation von Erivedge® und der Tragenden Gründe zum Verfahren von Vismodegib (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213) werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt (G-BA 2016; Roche Pharma AG 2017).

Somit sind weder für Sonidegib noch für Vismodegib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Nicht zutreffend
Keine	Nicht zutreffend

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

In Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13 werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen benannt.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)				
Sonidegib (Odomzo®), Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)				
Vismodegib (Erivedge®, Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) ^a • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma); mg: Milligramm</p> <p>Quelle: Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und der Kosten pro Tag:

Tabelle 3-15: Detaillierte Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

	Zu bewertendes Arzneimittel: Sonidegib (Odomzo®)	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vismodegib (Erivedge®)
Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (in mg)	73.000 mg	54.750 mg
mg pro Hartkapsel	200 mg	150 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch an Hartkapseln pro Patient	365 Hartkapseln	365 Hartkapseln
Anzahl Hartkapseln pro Packung	30 Hartkapseln	28 Hartkapseln
GKV-relevante Kosten pro Packung	6.801,95 €	5.216,73 €
Kosten pro Tag	226,73 €	186,31 €
Jahrestherapiekosten pro Patient ^a	82.757,06 €	68.003,80 €
a: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient / mg pro Hartkapsel = Jahresdurchschnittsverbrauch an Hartkapseln (entspricht einer Kapsel pro Behandlungstag); Kosten pro Packung / Anzahl Hartkapseln pro Packung = Kosten pro Hartkapsel bzw. pro Tag €: Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm Quelle: Lauer-Fischer 2017; Roche Pharma AG 2017, Sun Pharmaceuticals 2018a, 2018b		

Aus dem Abschnitt 3.2.5 ergeben sich 134 bis 345 Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Dreier 2014; G-BA 2016). Daraus ergeben sich GKV-relevante **Jahrestherapiekosten für Sonidegib von 11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €**, sowie GKV-relevante **Jahrestherapiekosten für Vismodegib von 9.112.509,20 € bis 23.461.311,00 €**.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Sonidegib (Odomzo [®] , Sun Pharmaceuticals 2018a)	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	82.757,06 €	11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €
Vismodegib (Erivedge [®] , Roche Pharma AG 2017)	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) ^b • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. 	68.003,80 €	9.112.509,20 € bis 23.461.311,00 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Sonidegib ist nicht für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) indiziert. Patienten mit mBCC sind nicht Teil der Zielpopulation.

€: Euro; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die in Abschnitt 3.2.3 genannten Inzidenzen und Prävalenzen zeigen, dass eine Abgrenzung des laBCC von einem fortgeschrittenen BCC derzeit noch nicht übergreifend definiert ist. Bei

laBCC handelt es sich um eine Krankheitsprogression des BCC. Die Behandlung der Patienten muss individuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard abgestimmt werden (Berking 2014; Leiter 2016; Yu 2014). Die im Abschnitt 3.2.4 genannte Anzahl der Patienten stellt eine Annäherung an die Zahl der Patienten in der Zielpopulation dar. Aufgrund der Unsicherheiten ergibt sich eine Spanne von 134 bis 345 GKV-relevanter Patienten.

Sonidegib stellt neben der ZVT Erivedge® (G-BA 2017a), die zweite zugelassene zielgerichtete Therapie für die Behandlung des laBCC dar. Sonidegib und Vismodegib sind beide oral verfügbare Hh-Inhibitoren. Sie gehören derselben Wirkstoffklasse an, haben einen identischen Wirkmechanismus und eine identische Anwendungsart (EMA 2013, 2015). Neben Sonidegib und Vismodegib haben Patienten mit laBCC, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen, derzeit nur Optionen zur palliativen Versorgung. Entsprechend der patientenindividuell unterschiedlichen Therapieoptionen lässt sich der Versorgungsanteil in der GKV-relevanten Zielpopulation mit laBCC nicht adäquat vorhersagen.

Patienten, die aufgrund einer Kontraindikation nicht mit Sonidegib behandelt werden, sind:

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der weiteren Bestandteile
- Weibliche Patienten, die schwanger sind oder sich in der Stillzeit befinden
- Weibliche Patienten, die sich nicht an das Odomzo® Schwangerschaftsverhütungsprogramm (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) halten.

Therapieabbrüche

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, kamen unter Sonidegib bei 30,4 % der Patienten (Datenschnitt nach 42 Monaten) vor. Unerwünschte Ereignisse von Grad 3/4, die zum Studienabbruch führten, kamen bei 13,9 % der Patienten vor.

Odomzo® (Sonidegib) ist zur oralen Einnahme einmal täglich indiziert. Die Patienten können im ambulanten wie auch stationären Bereich behandelt werden. Die Versorgung mit Sonidegib wurde während der Studie CLDE225A2201 (BOLT) ambulant durchgeführt. Eine Unterscheidung zwischen ambulanter bzw. stationärer Versorgung wurde nicht weiter vorgenommen.

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

Die im Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten für GKV-relevante Patienten liegen für Sonidegib zwischen 11.089.446,04 € und 28.551.185,70 €, wie auch die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten für Vismodegib zwischen 9.112.509,20 € und 23.461.311,00 €. Entsprechend der patientenindividuell unterschiedlichen Therapieoptionen lässt sich der Versorgungsanteil in der GKV-relevanten Zielpopulation mit laBCC nicht adäquat vorhersagen. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle GKV-relevanten Patienten in der Zielpopulation mit laBCC aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsoptionen, mit Sonidegib behandelt werden. Aufgrund von „drug holidays“ in der Behandlung und der Möglichkeit der – auch permanenten – Dosisreduktion auf die Gabe jeden zweiten Tag sind die Jahrestherapiekosten von Sonidegib pro Patient zudem überschätzt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Abschnitt 3.3.1

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von Erivedge[®] und Odomzo[®] herangezogen (Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a).

Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden den Fachinformationen von Erivedge[®] und Odomzo[®] entnommen (Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a).

Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Odomzo[®], der vom pU bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten eingereicht wurde,
- dem Herstellerabgabepreis für Erivedge[®], der aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (exportiert am 13.12.2017; Preis- und Produktstand: 15.12.2017),
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 (BGBl. I S. 2147),
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Erivedge[®] und Odomzo[®] entnommen (Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a).

Abschnitt 3.3.5

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von Erivedge[®] und Odomzo[®] (Roche Pharma AG 2017; Sun Pharmaceuticals 2018a) zugrunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten und der zu berücksichtigenden Rabatte (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) und § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Zusätzlich wurde die in Abschnitt 3.2.3 berichtete Prävalenz zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Odomzo[®] wurden durch Sun Pharmaceuticals bereitgestellt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Apalla Z., Papageorgiou C., Lallas A. et al. 2017. *Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy*. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* 10, S. 171–177.
2. Berking C., Hauschild, Axel, Kölbl O. et al. 2014. *[Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer] Basalzellkarzinom – Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs: Medizin: Übersichtsarbeit*. *Deutsches Arzteblatt international* 111 (22), S. 389–395.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Auszug aus dem Arzneimittel-Informationssystem vom 24.07.2017: Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/aj29.htm>, abgerufen am: 24.07.2017.
4. Dreier J., Cheng P. F., Bogdan Alleman I. et al. 2014. *Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis*. *The British journal of dermatology* 171 (5), S. 1066–1072.
5. European Medicines Agency (EMA) 2013. *Assessment Report Erivedge®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf, abgerufen am: 30.08.017.
6. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment Report Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.07.2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-154*. Data on file.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 17. August 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2 in Kraft getreten am 28. November 2017*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 13.02.2018.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 21.09.2017.
11. Lauer-Fischer 2017. *ERIVEDGE - Preis- und Produktstand 15.12.2017* Export am 13.12.2017. Data on file.

12. Leiter U. und Garbe C. 2016. *Das Basalzellkarzinom – Diagnostik und Management*. Der Klinikarzt 45 (04), S. 190–195.
13. Roche Pharma AG 2017. *Fachinformation Erivedge®: Stand April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 24.07.2017.
14. Sun Pharmaceuticals 2018a. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.
15. Sun Pharmaceuticals 2018b. *Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) - Meldung Odomzo*. Data on file.
16. Yu J., Aldabagh B., Wang J. et al. 2014. *Multidisciplinary management of advanced basal cell carcinoma: report of four cases*. Journal of drugs in dermatology : JDD 13 (5), S. 601–606.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von Odomzo® entnommen worden (Sun Pharmaceuticals 2018). Folgend wird Odomzo ohne geschützte Warenmarke beschrieben.

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik notwendig.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals inklusive spezieller Notfallmaßnahmen

Odomzo darf nur durch einen Facharzt oder unter Aufsicht eines Facharztes verschrieben werden, der über Erfahrung bei der Behandlung der zugelassenen Indikation verfügt.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 200 mg Sonidegib oral einmal täglich. Die Dosis sollte jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei erhöhten Werten der Kreatinphosphokinase (CK) und muskulär bedingten unerwünschten Ereignissen (UE)

Eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung und/oder Verringerung der Dosis von Odomzo kann bei erhöhtem CK-Wert oder muskulär bedingten UE erforderlich sein.

In Tabelle 3-17 sind Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung und/oder Verringerung der Dosis von Odomzo bei der Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten UE (wie Myalgie, Myopathie und/oder Krämpfe) zusammengefasst.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen und Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten UE

Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassungen und Behandlungsempfehlungen
Schweregrad 1 [CK-Erhöhung > ONG - 2,5 x ONG]	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit derselben Dosis fortführen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf das Ausgangsniveau wöchentlich und anschließend monatlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und sicherstellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
Schweregrad 2 ohne Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr ≤ ONG) [CK-Erhöhung > 2,5 x ONG - 5 x ONG]	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung unterbrechen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf den Ausgangswert wöchentlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. Nach dem Abklingen die Behandlung mit derselben Dosis fortführen und den CK-Wert danach monatlich bestimmen. Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und darauf achten, dass der Patient ausreichend hydriert ist. Wenn die Symptome erneut auftreten, die Behandlung bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand unterbrechen. Die Behandlung mit Sonidegib in einer Dosierung von 200 mg jeden zweiten Tag wiederaufnehmen und die Überwachung nach denselben Empfehlungen durchführen. Wenn die Symptome trotz der Gabe an jedem zweiten Tag weiter anhalten, ist ein Behandlungsabbruch zu erwägen.

Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassungen und Behandlungsempfehlungen
Schweregrad 3 oder 4 ohne Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr \leq ONG) [Schweregrad 3 (CK-Erhöhung $> 5 \times$ ONG – $10 \times$ ONG)] [Schweregrad 4 (CK-Erhöhung $> 10 \times$ ONG)]	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung unterbrechen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf den Ausgangswert wöchentlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. • Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und darauf achten, dass der Patient ausreichend hydriert ist. • Wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist und der CK-Spiegel wieder auf den Ausgangswert absinkt, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit 200 mg jeden zweiten Tag erwogen werden. Der CK-Spiegel ist nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Sonidegib zwei Monate lang wöchentlich und danach monatlich zu bestimmen.
Schweregrad 2, 3 oder 4 mit Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr $>$ ONG)	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist, ist die Behandlung zu unterbrechen und sicherzustellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist. Andere sekundäre Ursachen der Nierenfunktionsstörung sind abzuklären. • Den CK- und Serum-Kreatinin-Spiegel bis zum Rückgang auf die Ausgangswerte wöchentlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. • Wenn der CK- und der Serum-Kreatinin- Spiegel wieder auf die Ausgangswerte absinken, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit 200 mg jeden zweiten Tag erwogen werden, wobei der CK-Wert über 2 Monate wöchentlich und danach monatlich zu bestimmen ist; andernfalls muss die Behandlung dauerhaft beendet werden.
<p>a: Die oben genannten Empfehlungen zu Dosisanpassungen basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V 4.03, die vom National Cancer Institute (USA) entwickelt wurden. Die CTCAE sind eine standardisierte Klassifikation von Nebenwirkungen und werden zur Beurteilung von Arzneimitteln für die Krebstherapie angewendet.</p> <p>CK: Kreatinphosphokinase; Cr: Kreatinin; mg: Milligramm; ONG: Obere Normgrenze.</p>	

Weitere Dosisanpassungen

Die Behandlung von schweren oder unerträglichen Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung (mit oder ohne anschließende Dosisreduktion) oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen.

Wenn eine Behandlungsunterbrechung notwendig ist, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Odomzo nach der Verbesserung der Nebenwirkung auf eine Schweregrad ≤ 1 mit der gleichen Dosis fortzusetzen.

Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, ist die Dosis auf 200 mg jeden zweiten Tag zu senken. Falls die gleiche Nebenwirkung nach Umstellung auf eine Gabe an jedem zweiten Tag auftritt und sich nicht verbessert, ist ein Abbruch der Behandlung mit Odomzo zu erwägen.

Wegen der langen Halbwertszeit von Sonidegib ist die volle Wirkung einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisanpassung von Sonidegib auf einige UE im Allgemeinen erst nach einigen Wochen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Sonidegib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nichtakzeptabler Toxizitäten fortgeführt. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit waren Behandlungsunterbrechungen bis zu drei Wochen erlaubt.

Der Nutzen einer kontinuierlichen Behandlung sollte regelmäßig bewertet werden. Die optimale Behandlungsdauer variiert für jeden Patienten individuell.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Sonidegib wurde bisher noch in keiner speziellen pharmakokinetischen Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörung geprüft. Auf Grundlage der verfügbaren Daten ist die Eliminierung von Sonidegib über die Niere vernachlässigbar. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass sich eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung nicht signifikant auf die scheinbare Clearance (CL/F) von Sonidegib auswirkt. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten ab 65 Jahren lassen nicht darauf schließen, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich wäre (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Bewertung der Sicherheit in der pädiatrischen Population basiert auf Daten von 16 erwachsenen und 60 pädiatrischen Patienten aus der Studie CLDE225X2104 sowie 16 erwachsenen und 2 pädiatrischen Patienten aus der Studie CLDE225C2301.

Die bei pädiatrischen Patienten berichtete Sonidegib-bedingte Toxizität war vergleichbar mit den Ergebnissen bei Erwachsenen, ausgenommen einer geringeren Häufigkeit von Muskeltoxizität (z. B. erhöhte CK-Werte bei 16,7 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 50 % der Erwachsenen in der Studie X2104) und der Beobachtung von Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung, besonders bei längerer Exposition (berichtet als Schädigung der

Epiphysenfuge oder Phalanx, subchondrale Flächenverdichtung der Wachstumszone im Knie, Schädigung der distalen Femurepiphyse, Chondropathie und Zahnbruch).

Art der Anwendung

Odomzo ist oral anzuwenden. Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden. Aufgrund des Teratogenitätsrisikos dürfen die Kapseln nicht geöffnet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Odomzo muss mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden, um ein erhöhtes Risiko von UE durch eine höhere Exposition mit Sonidegib bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit zu verhindern. Sollte es während der Behandlung zu Erbrechen kommen, darf keine erneute Einnahme durch den Patienten vor der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Einnahme nachgeholt werden, sobald dies bemerkt wird, es sei denn, der ausgelassene Einnahmezeitpunkt liegt bereits länger als sechs Stunden zurück; in diesem Fall sollte der Patient abwarten und die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) halten (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Muskulär bedingte UE

In der pivotalen Phase-II-Studie wurden Muskelkrämpfe, Myalgie, Myopathie und Fälle von erhöhten CK-Werten beobachtet. Die Mehrzahl der mit Odomzo 200 mg täglich behandelten Patienten, die CK-Erhöhungen entsprechend Schweregrad 2 oder höher aufwiesen, entwickelten vor der CK-Erhöhung bereits muskuläre Symptome. Bei den meisten Patienten klangen die muskulären Symptome und die erhöhten CK-Werte unter entsprechender Behandlung wieder ab.

Alle Patienten, die eine Therapie mit Odomzo beginnen, müssen über das Risiko muskulär bedingter UE, einschließlich der Gefahr einer Rhabdomyolyse, aufgeklärt werden. Sie müssen angewiesen werden, jeden unerklärlichen Muskelschmerz, jede Druckschmerzempfindlichkeit oder jedes Schwächegefühl während der Behandlung mit Odomzo oder anhaltende Symptome nach Absetzen der Behandlung unverzüglich zu melden.

Die CK-Spiegel sollten vor Behandlungsbeginn und, soweit klinisch angezeigt, während der Behandlung, z. B. bei Auftreten muskulär bedingter Symptome, kontrolliert werden. Wird eine klinisch relevante CK-Erhöhung festgestellt, muss die Nierenfunktion untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Anleitungen zu Dosisanpassungen oder zum Behandlungsabbruch sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung einer hochgradigen CK-Erhöhung mittels unterstützender Therapie einschließlich ausreichender Hydratation ist gemäß den üblichen Standards der medizinischen Praxis und Behandlungsleitlinien zu erwägen.

Die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf muskuläre Symptome zu überwachen, wenn Odomzo in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die das potenzielle Risiko für muskuläre Toxizitäten erhöhen (z. B. CYP3A4-Inhibitoren, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Fibrinsäurederivate, Penicillamin, Zidovudin, Niacin und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (z. B. entzündlichen Myopathien, Muskeldystrophie, amyotropher Lateralsklerose, spinaler Muskelatrophie) müssen aufgrund des erhöhten Risikos für muskuläre Toxizität engmaschig überwacht werden.

Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler

Odomzo kann embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Auf der Grundlage des Wirkmechanismus hat sich Sonidegib in tierexperimentellen Studien als teratogen und fetotoxisch erwiesen. Frauen, die Odomzo einnehmen, dürfen nicht schwanger sein oder während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende nicht schwanger werden.

Definitionskriterien für Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Frau im gebärfähigen Alter ist im Rahmen des Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramms (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) definiert als sexuell reife Frau, die

- zu irgendeinem Zeitpunkt während der letzten 12 Monate eine Menstruation hatte,
- sich keiner Hysterektomie oder beidseitigen Ovarektomie unterzogen hat oder keine
- medizinisch bestätigte dauerhafte vorzeitige Ovarialinsuffizienz aufweist,

- keinen XY-Genotyp, kein Turner-Syndrom und keine Uterusagenesie aufweist,
- infolge einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Odomzo, amenorrhöisch wird.

Beratung

Für Frauen im gebärfähigen Alter

Odomzo ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) halten, kontraindiziert. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss über Folgendes aufgeklärt werden und verstanden haben:

- Odomzo besitzt ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind.
- Sie darf Odomzo nicht einnehmen, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant.
- Ein Schwangerschaftstest, der von einer medizinischen Fachkraft innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit Odomzo durchgeführt werden muss, muss negativ sein.
- Sie muss während der Behandlung monatlich einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, auch wenn sie amenorrhöisch ist.
- Sie darf während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis nicht schwanger werden.
- Sie muss in der Lage sein, zuverlässige Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.
- Sie muss zwei empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Kontrazeption“ unten und Abschnitt 4.6 der Fachinformation), während sie Odomzo einnimmt, es sei denn, sie verpflichtet sich, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten (Abstinenz).
- Sie muss ihren Arzt informieren, wenn während der Behandlung oder innerhalb von 20 Monaten nach der letzten Dosis eines der folgenden Ereignisse eintritt:
 - sie wird schwanger oder glaubt aus irgendeinem Grund, schwanger zu sein,
 - die erwartete Menstruationsblutung bleibt aus,
 - sie wendet keine Verhütungsmethode mehr an, es sei denn, sie hätte sich verpflichtet, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten (Abstinenz),
 - sie muss die Methode der Schwangerschaftsverhütung wechseln.
- Sie darf während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Für Männer

Sonidegib kann in die Samenflüssigkeit übergehen. Um eine potenzielle Exposition des Fetus während der Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten über Folgendes aufgeklärt werden und müssen verstanden haben:

- Odomzo besitzt ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat.
- Er muss stets die empfohlene Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Kontrazeption“ unten und Abschnitt 4.6 der Fachinformation).
- Er muss seinen Arzt informieren, wenn seine Partnerin schwanger wird, während er Odomzo einnimmt, oder innerhalb von sechs Monate nach seiner letzten Dosis.

Für medizinisches Fachpersonal

Das medizinische Fachpersonal muss die Patienten aufklären, damit diese alle Bedingungen des Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramms (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) verstehen und akzeptieren.

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende zwei empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, darunter eine hochzuverlässige Methode und eine Barrieremethode (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Männer

Männliche Patienten, auch vasektomierte Männer, müssen während der Behandlung mit Odomzo und über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Behandlungsende beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin stets ein Kondom (gegebenenfalls mit Spermizid) anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformationen).

Schwangerschaftstests

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Behandlung mit Odomzo und monatlich während der Behandlung anhand eines Tests überprüft werden, der von einer medizinischen Fachkraft durchgeführt wird. Die Schwangerschaftstests müssen je nach lokaler Verfügbarkeit eine Mindestsensitivität von

25 mIE/ml aufweisen. Sollte eine Schwangerschaft vorliegen, darf keine Behandlung begonnen werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, muss Odomzo sofort abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bei Patientinnen, die während der Behandlung mit Odomzo an Amenorrhö leiden, sollten die monatlichen Schwangerschaftstests während der Behandlung fortgeführt werden.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen für Frauen im gebärfähigen Alter

Die anfängliche Verschreibung und Abgabe von Odomzo muss innerhalb von sieben Tagen nach Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests erfolgen. Die Verschreibung von Odomzo ist auf 30 Behandlungstage zu beschränken, damit für die Fortführung der Behandlung eine neue Verschreibung nötig ist.

Schulungsmaterial

Um den medizinischen Fachkräften und den Patienten zu helfen, eine embryonale und fetale Exposition gegenüber Odomzo zu verhindern, stellt der Inhaber der Zulassung Schulungsmaterialien (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) zur Verfügung, um auf die potenziellen Risiken, die mit der Anwendung des Arzneimittels verbunden sind, nachdrücklich hinzuweisen.

Blutspende

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Odomzo und nach Behandlungsende mindestens 20 Monate lang kein Blut spenden dürfen.

Samenspende

Männliche Patienten dürfen während der Behandlung mit Odomzo und nach Behandlungsende mindestens sechs Monate lang keinen Samen spenden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit starken Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin) sollte vermieden werden, da ein Risiko für verringerte Plasmaspiegel und somit für eine verringerte Wirksamkeit von Sonidegib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformationen).

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cuSCC)

Patienten mit fortgeschrittenem BCC haben ein erhöhtes Risiko, ein cuSCC zu entwickeln. Bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC, die Odomzo erhielten, wurden Fälle von cuSCC berichtet. Es wurde nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem cuSCC und der Behandlung mit Odomzo besteht. Daher müssen alle Patienten während der Einnahme von Odomzo routinemäßig überwacht und ein cuSCC gemäß dem Therapiestandard behandelt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dieses Arzneimittel nie an eine andere Person weiterzugeben. Jede bei Behandlungsende nicht verwendete Kapsel ist entsprechend den nationalen Anforderungen sofort durch den Patienten zu beseitigen (z. B. durch Rückgabe der Kapseln an seinen Apotheker oder Arzt).

Sonstige Bestandteile

Odomzo Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sonidegib wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 kann die Plasmakonzentration von Sonidegib signifikant erhöhen oder vermindern.

Substanzen, die die Plasmakonzentration von Sonidegib erhöhen können

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Sonidegib zusammen mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich über 14 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, zu einem 2,25-fachen Anstieg der AUC (area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und einem 1,49-fachen Anstieg der maximalen Konzentration (C_{max}) von Sonidegib, verglichen mit Sonidegib alleine. Auf Basis von Simulationen führt eine längere Dauer der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. länger als 14 Tage) zu einer noch stärkeren Veränderung der Exposition gegenüber Sonidegib. Falls eine gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors erforderlich ist, sollte die Sonidegib-Dosis auf 200 mg jeden zweiten Tag gesenkt werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren umfassen, sind aber nicht begrenzt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon. Die Patienten sind sorgfältig im Hinblick auf UE zu überwachen, wenn einer dieser Wirkstoffe zusammen mit Sonidegib angewendet wird.

Substanzen, die die Plasmakonzentration von Sonidegib senken können

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Sonidegib zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich über 14 Tage), einem starken CYP3A-Induktor, zu einer Verminderung der AUC von Sonidegib um 72 % und der C_{\max} um 54 %, verglichen mit der Gabe von Sonidegib alleine. Die gleichzeitige Gabe von Sonidegib und starken CYP3A-Induktoren führt zur Senkung der Plasmakonzentration von Sonidegib. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden; dies umfasst, ist aber nicht begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Wenn ein starker CYP3A4-Induktor zusammen mit Sonidegib angewendet werden muss, sollte die Erhöhung der Tagesdosis von Sonidegib auf 400 – 800 mg in Erwägung gezogen werden. Auf der Basis pharmakokinetischer Daten sollte mit dieser Dosis Sonidegib die AUC voraussichtlich wieder auf den ohne Induktoren zu messenden Bereich eingestellt werden können, wenn die gleichzeitige Behandlung mit dem Induktor nicht länger als 14 Tage andauert. Eine längere gleichzeitige Behandlung mit einem Induktor wird nicht empfohlen, da die Exposition mit Sonidegib gesenkt wird und dies die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Nach Absetzen des starken Induktors ist Sonidegib wieder in der Dosis anzuwenden, die vor der Behandlung mit dem starken Induktor gegeben wurde.

Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Veränderung der Exposition von Sonidegib (eine Abnahme der AUC bzw. der C_{\max} um 32 % bzw. 38 %) nach gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Odomzo und 40 mg Esomeprazol (einem Protonenpumpen-inhibitor) täglich über sechs Tage bei gesunden Probanden. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Interaktion klinisch signifikant ist.

Wirkung von Sonidegib auf andere Arzneimittel

Sonidegib ist in vitro ein kompetitiver Inhibitor von CYP2B6 und CYP2C9 und führt potenziell zu einer erhöhten Konzentration der Substanzen, die durch diese Enzyme metabolisiert werden. Außerdem ist Sonidegib ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) ($IC_{50} \sim 1,5 \mu\text{M}$). Patienten, die gleichzeitig Substrate der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9 oder BCRP-Transporter anwenden, sind sorgfältig im Hinblick auf Nebenwirkungen zu überwachen. Substrate der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9 mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Efavirenz, Methadon) oder Substrat von BCRP mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Irinotecan, Topotecan) sind zu vermeiden.

Substanzen, die muskuläre bedingte Ereignisse verstärken könnten

Aufgrund der überlappenden Toxizitäten besteht für Patienten, die Odomzo zusammen mit Arzneimitteln einnehmen, die bekanntermaßen das Risiko für Toxizitäten auf die Muskulatur erhöhen, möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung muskulär bedingter UE. Die

Patienten sind sorgfältig zu überwachen. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden, wenn muskuläre Symptome auftreten.

In der pivotalen Phase-II-Studie nahmen 12 (15,2 %) der mit 200 mg Odomzo behandelten Patienten begleitend HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein (neun Patienten nahmen Pravastatin und drei Patienten nahmen kein Pravastatin, sondern andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein, darunter Rosuvastatin und Simvastatin). Sieben dieser Patienten (58,3 %) entwickelten muskuläre Symptome bis Schweregrad 1, wohingegen 43 Patienten (64,1 %), die keine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen, Symptome bis Schweregrad 3 aufwiesen. Keiner der Patienten, die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen, zeigte CK-Erhöhungen der Schweregrade 3/4, im Gegensatz zu sechs Patienten (9,0 %), die keine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Bioverfügbarkeit von Sonidegib ist in Verbindung mit Nahrungsmitteln erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen). Odomzo muss mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Da mit Sonidegib ein Risiko für embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler verbunden ist, dürfen Frauen, die Odomzo einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende schwanger werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Odomzo ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) halten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Schwangerschaft oder ausbleibender Regelblutung

Wenn die Patientin schwanger wird, ihre Regelblutung ausbleibt oder sie aus einem anderen Grund vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie umgehend ihren behandelnden Arzt informieren.

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

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen in der Lage sein, zuverlässige Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Sie müssen während der Therapie mit Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis zwei empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, darunter eine hochzuverlässige Methode und eine Barrieremethode. Frauen im gebärfähigen Alter, deren Monatsblutungen unregelmäßig auftreten oder aufgehört haben, müssen alle Ratschläge zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung befolgen.

Männer

Es ist nicht bekannt, ob Sonidegib im Sperma enthalten ist. Männer dürfen während der Behandlung mit Odomzo und über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Behandlungsende kein Kind zeugen und keinen Samen spenden. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten, auch vasktomisierte Männer, während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von sechs Monaten nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin immer ein Kondom (wenn verfügbar mit Spermizid) anwenden.

Es werden folgende hochzuverlässige Verhütungsmethoden empfohlen

- Tubensterilisation
- Vasektomie
- Intrauterinpeessar (IUD)

Es werden folgende Barrieremethoden empfohlen

- Kondome für den Mann (gegebenenfalls mit Spermizid)
- Diaphragma (gegebenenfalls mit Spermizid)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sonidegib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Teratogenität und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Odomzo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sonidegib in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potenzials von Sonidegib für schwere Nebenwirkungen, wie schwere Entwicklungsstörungen, bei gestillten Neugeborenen / Kindern, dürfen Frauen während der Behandlung mit Odomzo und über einen

Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Fertilität

Daten bei Ratten und Hunden weisen darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Odomzo irreversibel beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3). Zusätzlich wurde in klinischen Studien Amenorrhö bei Frauen im gebärfähigen Alter beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Odomzo sind deshalb mit Frauen im gebärfähigem Alter Strategien zum Erhalt der Fertilität zu diskutieren.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Odomzo entnommen worden:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von Odomzo entnommen worden (Sun Pharmaceuticals 2018).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Neben der üblichen Maßnahme, wie der Einreichung einer aktualisierten Version des RMP, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor der Markteinführung folgendes mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren:

- Den nationalen Teil des Briefes für Angehörige der Gesundheitsberufe bezüglich Sicherheitshinweisen (Direct Healthcare Professional Communication (DHPC))
- Methodik zur Erhebung von Daten zur Anwendung von Odomzo und zur Einhaltung des Schwangerschafts-Pharmakovigilanzprogramms und dessen Effektivität
- Format und Inhalt der Materialien für den Arzt und für den Patienten

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens (fällig am 30.10.2017) folgende Maßnahmen ab:

- Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt den finalen klinischen Studienbericht für die Studie CLDE225A2201, einschließlich einer aktualisierten Analyse der Behandlungsergebnisse bei aggressiven im Vergleich zu nicht-aggressiven histologischen Subtypen.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben basieren auf dem Risikomanagement-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im EPAR veröffentlicht (EMA 2015a, 2015b).

Wichtige identifizierte Risiken sind muskulär bedingte UE, Reproduktionstoxizität (Teratogenität), Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln sowie Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren.

Als wichtige potentielle Risiken werden beeinträchtigte Fertilität, zweite primäre Malignitäten, postnatale Entwicklungsstörungen, Frakturen, Wechselwirkung mit sensitiven CYP2B6-, CYP2C9- und BCRP-Substraten mit einem niedrigem therapeutischen Index, Wechselwirkung mit Protonenpumpeninhibitoren und mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Myopathien, kardiale Ereignisse (Myokardischämie, Herzinsuffizienz und Herztod), Synkopen sowie Erkrankungen der Kornea genannt.

Unter *fehlenden Informationen* werden Karzinogenitätsstudien, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Leberfunktionsstörung, andere Ethnien außer Kaukasier, weibliche Patienten im gebärfähigem Alter, die begleitende orale Kontrazeptiva einnehmen, Langzeitsicherheit für Patienten mit laBCC, Off-Label Gebrauch bei Patienten mit Medulloblastom, bei BCC-Patienten, die sich für Chirurgie oder Strahlentherapie eignen würden, und bei Patienten mit einem anderen Karzinom, Patienten mit Anämie (Hämoglobin < 9 g/dl) sowie Patienten mit einer kürzlich erlittenen Myokardischämie oder Herzinsuffizienz, aufgeführt.

Tabelle 3-18: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie/Aktivität Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
Erfassung der Wirksamkeit der Odomzo-Schwangerschaftspräventionsprogramme auf länderspezifischer Ebene im Einvernehmen mit den zuständigen nationalen Behörden. Kategorie 3	Beurteilung des Wissens von medizinischen Fachkräften in Bezug auf das Risiko einer Teratogenität bei einer Exposition von Sonidegib während der Schwangerschaft und der Fertilitätsbeeinträchtigung nach Erhalt der Schulungsmaterialien einschließlich des DHCP-Schreibens.	Reproduktions-toxizität (Teratogenität) und beeinträchtigte Fertilität.	Geplanter Start nach der lokalen Markteinführung des Produktes.	Regelmäßig als Teil von PSUR
Eine relative Bioverfügbarkeitsstudie für die Ermittlung der zeitlichen Planung der Mahlzeit in Bezug auf die Dosis, den nüchternen Zustand sowie die Effekte von leichten Mahlzeiten (geringer Fettgehalt). Kategorie 3	Abschätzung der Risiken einer Überexposition und Unterexposition aufgrund der verschiedenen Nahrungsmittelzusammensetzungen (in Bezug auf Zeitplanung und leichte Mahlzeiten (geringer Fettgehalt)) und um potenziell mehr Orientierung für die Dosierungsempfehlung zu geben.	Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln.	Geplanter Start nach der Markteinführung des Produktes (Q1-2016).	Q4-2016
Studie LDE225A2113: Offene, multizentrische Phase-I-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Sonidegib bei gesunden Patienten mit normaler Leberfunktion und Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion. Kategorie 3	Beurteilung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von Sonidegib bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Patienten.	Sicherheit bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion.	Finales Protokoll: 19. Juli 2012 Protokolländerung 1: 31. Mai 2013 Protokolländerung 2: 25. Juli 2014 FPFV: 20. März 2013 Geplanter LPLV: Q3-2015	Zwischenbericht: 03. November 2014 Abschlussbericht: Q3-2016 (geplant)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Aktivität Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
<p>Studie LDE225A2112: Offene, multizentrische, parallele Phase-Ib-Wechselwirkungsstudie zur Beurteilung der Effekte von Sonidegib auf die Pharmakokinetik von Bupropion und Warfarin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.</p> <p>Kategorie 3</p>	<p>Beurteilung der Effekte von Sonidegib auf die Pharmakokinetik von Bupropion und Warfarin.</p>	<p>Wechselwirkung zwischen CYP2B6- und CYP2C9 Substraten.</p>	<p>Finales Protokoll: 10. Oktober 2012 Protokolländerung 1: 22. August 2014 FSFV: 29. April 2013 Geplanter LPLV: Q4-2018</p>	<p>Finaler Studienbericht: Q2-2017</p>
<p>Analysen von UE von besonderem Interesse in den laufenden Studien ohne finalen Studienbericht sollen im jeweiligen finalen Studienbericht enthalten sein. Dies umfasst folgende Studien: Zulassungsstudie A2201, C2301, X2114, X2116 und X2203. Zusätzlich werden Langzeitdaten der 30 bzw. 42 Monats Daten analysiert und berichtet.</p> <p>Kategorie 3</p>	<p>Analyse von UE von besonderem Interesse, um die Risiken besser zu charakterisieren und zu verstehen.</p>	<p>Kardiale UE, zweite primäre Malignitäten und Frakturen.</p>	<p>LDE225A2201 Finales Protokoll: 28. Februar 2011 FPFV: 29. Juni 2011 LPLV: 06. Dezember 2012</p> <p>LDE225C2301 Finales Protokoll: 17. August 2012 FPFV: 06. Mai 2013 LPLV: 30. Juni 2015</p> <p>LDE225X2114 Finales Protokoll: 27. Februar 2015</p>	<p>Finaler Studienbericht: Oktober 2017</p> <p>Finaler Studienbericht: Q4-2015</p> <p>Finaler Studienbericht: Q4-2015</p>

Studie/Aktivität Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
Analyse von UE von besonderem Interesse in den Studien CLDE225X2104 und CLDE225C2301. Kategorie 3	Analyse von UE von besonderem Interesse, um die Risiken besser zu charakterisieren und zu verstehen.	Postnatale Entwicklungsstörungen.	LDE225X2104: Finales Protokoll: 15. September 2010 Protokolländerung 1: 11. Juli 2011 FPFV: 09. Februar 2011 LPLV: 03. Oktober 2014 LDE225C2301: Finales Protokoll: 26. Juli 2012 Protokolländerung 1 13. September 2013 FPFV: 06. Mai 2013 Geplanter LPLV 29. Apr 2015	Finaler Studienbericht: Q4-2015
Analyse von Langzeit-Sicherheitsdaten der Zulassungsstudie A2201. Kategorie 3	Analyse von Langzeit-Sicherheitsdaten der Zulassungsstudie A2201, und Darstellung dieser im finalen Studienbericht.	Langzeitsicherheit bei Patienten mit laBCC.	Geplant	Finaler Studienbericht: Q2-2017
Eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie (PASS) ist geplant, um weitere Langzeit-Sicherheitsdaten zu erhalten. Kategorie 3	Nicht-interventionelle Studie zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheitsdaten und des Verträglichkeitsprofils von Sonidegib, bei einer Verabreichung nach dem lokalen Label bei Patienten mit laBCC, ermittelt durch das Auftreten von UE und SUE.	Langzeitsicherheit bei Patienten mit laBCC	Protokollvorlage: Mai 2015 Geplanter Studienbeginn: Q4-2016 Geplantes Studienende: Q4-2023	Q4-2024 (nach Beendigung der dreijährigen Follow-Up-Phase von jedem eingeschlossenen Patienten)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Aktivität Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
Eine randomisierte Studie zur Ermittlung der Effekte von Esomeprazol (Protonenpumpeninhibitor) auf die Pharmakokinetik von Sonidegib bei gesunden Probanden. Kategorie 3	Ermittlung der Effekte von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis Sonidegib bei gesunden Patienten.	Wechselwirkung mit Protonenpumpeninhibitor.	Protokollvorlage: 26. August 2014 FSFV: 13. Oktober 2014 LSLV: 05. Januar 2015	Dezember 2015
Studie zur Untersuchung einer Untergruppe von Geweben aus einer sechsmonatigen Studie an Ratten unter Verwendung von KI-67-Immunhistochemie, um die Zellproliferation zu quantifizieren. Kategorie 3	Um fehlende Informationen über die Kanzerogenität zu erhalten.	Kanzerogenität	k.A.	Dezember 2016
Bereitstellung der Interimsanalyse der Studie CLDE225A2201. Kategorie 1	Folgendes soll bereit gestellt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Sicherheit- und Wirksamkeitsanalysen • Eine Korrelationsanalyse des Ansprechens auf die Behandlung und Gli1-Levels für die gesamte Studienpopulation der Zulassungsstudie zu verschiedenen Zeitpunkten • Aktualisierte Analyse zu Ergebnissen von aggressiven und nicht-aggressiven histologischen Subtypen 	k.A.	Interimsanalyse (30 Monats Daten)	30. Oktober 2016
Bereitstellung des finalen Studienberichts der Studie CLDE225A2201. Kategorie 1	Bereitstellung einer aktualisierten Analyse zu Ergebnissen von aggressiven und nicht-aggressiven histologischen Subtypen.	k.A.	Finaler Studienbericht	30. Oktober 2017

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Studie/Aktivität Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
Bereitstellung der Interimsanalysen der Studie CLDE225A2201. Kategorie 1	Bereitstellung einer Molekularanalyse in Tumormaterial, das noch von Patienten, die in der Studie A2201 behandelt wurden und eine Krankheitsprogression erfahren haben verfügbar ist.	k.A.	Interimsanalyse (30 Monats Daten)	30. Oktober 2016
CYP: Cytochrom (P450); DHCP: Direct Healthcare Professional Communication; FPFV / FSFV: Erster Patient Erste Visite (First Patient First Visit / First Subject First Visit); k.A.: keine Angaben; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma); LPLV / LSLV: Letzter Patient Letzte Visite (Last Patient Last Visit / Last Subject Last Visit); PSUR: regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report)				

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Muskulär bedingte UE	Dieser Punkt wird in folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung: Empfohlene Dosisanpassungen und Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten UE. • Abschnitt 4.4, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei muskulär bedingten Symptomen, CK-Spiegel Untersuchungen vor Beginn der Behandlung und dem Monitoring basierend auf klinischen Symptomen. • Abschnitt 4.8, inbegriffen in UE. 	Keine
Reproduktionstoxizität (Teratogenität)	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3, Kontraindikationen für schwangere oder stillende Frauen. • Abschnitt 4.4, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Frauen, die nicht schwanger sein oder während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende nicht schwanger werden dürfen. Warnhinweis für männliche Patienten, auch vasktomisierte Männer, die während der Behandlung und über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Behandlungsende beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin stets ein Kondom verwenden müssen. • Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit stellt wichtige Informationen zur Reproduktionstoxizität bereit. 	Schulungsmaterial bestehend aus DHCP-Schreiben sowie Aufklärungsbroschüre für Ärzte und Patienten/Betreuer.
Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen werden in der Anleitung für die Verwendung von Sonidegib in Verbindung mit Lebensmitteln, die die Serumkonzentration beeinflussen, bereitgestellt. • Abschnitt 5.2, pharmakokinetische Eigenschaften, beschreibt die Bioverfügbarkeit von Sonidegib in Verbindung mit Nahrungsmitteln. 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren.	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, über die Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Sonidegib und starken CYP3A-Inhibitoren sowie -Induktoren. 	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Beeinträchtigte Fertilität	Abschnitt 4.6 der Fachinformation, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit gibt an, basierend auf Daten von Tierstudien, dass die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt werden kann. Das Potenzial von Sonidegib, Unfruchtbarkeit bei Männern und Frauen zu verursachen, ist unbekannt. Strategien zum Erhalt der Fertilität sollten vor Beginn der Behandlung mit Sonidegib diskutiert werden.	Schulungsmaterial, bestehend aus DHCP-Schreiben sowie Aufklärungsbroschüre für Ärzte und Patienten / Betreuer.
Zweite primäre Malignitäten	Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, erklärt, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von cuSCC haben. Es wurde nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Sonidegib und einem cuSCC besteht. Daher sollten alle Patienten während der Einnahme routinemäßig überwacht und cuSCC gemäß des Therapiestandards behandelt werden.	Keine
Postnatale Entwicklungsstörungen	Abschnitt 5.3 der Fachinformation, präklinische Daten zur Sicherheit, weist darauf hin, dass die Mehrzahl der UE von Sonidegib auf dessen pharmakologischen Wirkmechanismus auf entwicklungsphysiologische Signalwege zurückgeführt werden kann und bei Ratten und Hunden einen ähnlichen Effekt hatten.	Keine
Frakturen	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Wechselwirkung mit sensitiven CYP2B6-, CYP2C9- und BCRP-Substraten mit einem niedrigem therapeutischen Index	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, beschreibt, dass die gleichzeitige Anwendung von Substraten der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9 oder Substrate von BCRP zu vermeiden sind. 	Keine
Wechselwirkung mit Protonenpumpen-inhibitoren	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, beschreibt, dass die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren die Bioverfügbarkeit von Sonidegib verändern kann. 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wechselwirkung mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Myopathien	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, stellt die Details von überschneidenden Toxizitäten für Patienten dar, die Sonidegib sowie andere Medikamente einnehmen, die mit einem erhöhten Risiko für muskulär bedingte Toxizitäten einhergehen. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden und Dosisanpassungen sollten evaluiert werden, wenn muskuläre Symptome aufkommen. 	Keine
Kardiale Ereignisse (Myokardischämie, Herzinsuffizienz und Herztod)	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Synkopen	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Erkrankungen der Kornea	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Fehlende Informationen		
Kanzerogenität	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, gibt an, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Sicherheit vor. Abschnitt 5.2, pharmakokinetische Eigenschaften, gibt an, dass keine Veränderung der systemischen Exposition für Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu erwarten ist, da Sonidegib nicht über die Nieren ausgeschieden wird. 	Keine
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, empfiehlt, dass Sonidegib bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden soll. Abschnitt 5.2, pharmakokinetische Eigenschaften, gibt an, dass bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Andere Rassen als Kaukasier	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.2, pharmakokinetische Eigenschaften. 	Keine
Weibliche Patienten im gebärfähigem Alter, die orale Kontrazeptiva einnehmen	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Langzeitsicherheit für Patienten mit laBCC	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Off-Label Gebrauch bei Patienten mit Medulloblastom, Patienten mit BCC die für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet sind oder mit anderen Karzinomen	Dieser Punkt wird in den folgenden Abschnitten der Fachinformation adressiert: <ul style="list-style-type: none"> Sonidegib darf nur strikt im zugelassenen Anwendungsgebiet in Abschnitt 4.1 der Fachinformation angewendet werden. 	Keine
Patienten mit Anämie (Hämoglobin < 9 g/dl)	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
Patienten mit einer kürzlich erlittenen Myokardischämie oder Herzinsuffizienz	Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung benötigt.	Keine
BCC: Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma); BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; cuSCC: Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous Squamous Cell Carcinoma); CYP: Cytochrom (P450); DHCP: Direct Healthcare Professional Communication; g/dl: Gramm pro Deziliter; laBCC: lokal fortgeschrittenes BCC; UE: unerwünschte Ereignisse		

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Odomzo entnommen (EMA 2015b, Sun Pharmaceuticals 2018). Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurde der EPAR verwendet (EMA 2015b).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment Report Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *EPAR: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 27.07.2017.
3. Sun Pharmaceuticals 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.