

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Vismodegib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Juni 2016
von 11.02 Uhr bis 12.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Garbe

Herr Prof. Dr. Hauschild

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Isbary

Herr Dr. Knoerzer

Herr Dr. Leemhuis

Herr Prof. Dr. Ruof

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Vismodegib, zweite Bewertung nach Befristung. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai 2016, die Sie kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben die Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, die ADO, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung die gemeldeten Teilnehmer. Das sind Herr Dr. Isbary, Herr Dr. Knoerzer, Herr Privatdozent Dr. Leemhuis und Herr Professor Dr. Ruof von Roche Pharma, die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner vom vfa, Herr Professor Dr. Garbe und Herr Professor Dr. Hauschild von der ADO sowie Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Übliches Prozedere: Bitte Mikrofon benutzen, den Namen nennen. Wir werden dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst Gelegenheit geben, einleitend die aus seiner Sicht wichtigen Punkte vorzutragen.

Wir haben es, wie gesagt, mit einer Folgebewertung zu tun. Für mich stellen sich abgeleitet aus dem Umstand, dass wir eine Folgebewertung haben, einige Fragen zum einen an die Firma Roche als pharmazeutischem Unternehmer. Mich würde es interessieren, warum es erneut keine klare Abgrenzung zwischen symptomatischem Basalzellkarzinom und asymptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom innerhalb der Gruppe der metastasierten Patienten gegeben hat. Mit Blick auf die Befristungsaufgaben, die wir relativ klar formuliert hatten, würde mich die Problematik der Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate im Dossier interessieren. Warum wurden hier die Einzelkomponenten erst mit der Stellungnahme nachgereicht, wenn dies eine der Befristungsaufgaben in den Tragenden Gründen war? Es ist immer problematisch, wenn wir in dem Stellungnahmeverfahren bestimmte wichtige Dinge am Ende in einer relativ schnellen Art und Weise bewerten müssen. An die Fachgesellschaften würde ich gerne die Frage richten, welchen Stellenwert sie der photodynamischen Therapie im Rahmen von Best Supportive Care für das symptomatische metastasierte Basalzellkarzinom und für das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom zuweisen. In diesem Kontext müssen wir über die Studie von Horn sprechen, die doch Gegenstand kontroverser Erörterungen gewesen ist. Dies wären zwei, drei Punkte, die auf jeden Fall adressiert werden müssten.

Wer möchte beginnen? – Herr Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Sehr geehrter Herr Hecken! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einführungsworte. Unser Team haben Sie schon vorgestellt. Ganz links sitzt Herr Isbary, der als Dermatologe mit den Produktbelangen und dem Indikationsgebiet tief vertraut ist. Direkt zu meiner Linken ist Herr Dr. Leemhuis aus der Abteilung Medizin heute mit dabei. Rechts von mir sitzt Herr Knoerzer als Statistiker, den Sie bereits kennen. Ich selbst leite bei der Roche die Abteilung für HTA.

Zum heutigen Verfahren. Sie haben es schon gesagt, Herr Hecken, es handelt sich um ein Zweitverfahren. Vismodegib wurde in beiden Indikationen laBCC, also des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms, bei der wir in Deutschland circa 200 Patienten insgesamt haben, und des äußerst seltenen symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms, bei dem wir davon ausgehen, dass es etwa neun, zehn Patienten in Deutschland sind, bereits im Februar 2014 beurteilt. Bei der Symptomatik und Asymptomatik bei dem metastasierten Basalzellkarzinom, Herr Hecken, sind wir bei dieser gerin-

gen Epidemiologie natürlich schon ganz an der Grenze dessen, was sinnvoll überhaupt zu bewerten und zu beurteilen ist.

Bei der Erstbewertung im Februar 2014 ergab sich bei lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Datenbasis war die einarmige ERIVANCE-Studie, die die Wirkung von Vismodegib bei circa 100 Patienten untersucht. Der Nutzenbewertungsbeschluss wurde seinerzeit unter dem Hinweis auf die seitens der EMA bedingt ausgesprochene Zulassung befristet. Die durch die EMA geforderten Daten wurden zwischenzeitlich eingereicht. Wir erwarten die positive Beurteilung der EMA im Oktober dieses Jahres.

Dieselben Daten, die wir bei der EMA eingereicht haben, liegen dem aktuellen Dossier zugrunde, wie das in den Tragenden Gründen gefordert war. Die Kernelemente sind die Follow-up-Analyse der ERIVANCE-Studie sowie die Daten von circa 1.200 Patienten der offenen Safety-Studie STEVIE. Insgesamt haben wir damit weltweite Studiendaten von circa 1.600 Patienten erhoben und im Dossier dargestellt. Dem gegenüber steht eine geringe Anzahl von circa 100 Patienten, die gegenwärtig in Deutschland mit Vismodegib behandelt werden. Sie sehen schon an dieser Zahl, dass das Produkt hochselektiv eingesetzt wird und nur als Last-Line-Therapieoption verwendet wird. Die Daten der verschiedenen einarmigen Studien sind recht konsistent und zeigen jeweils Ansprechraten, die ORR, im Bereich von circa 60 Prozent, und die Dauer der Response geht in Richtung zwei Jahre.

Mit den vorliegenden Daten haben wir für ein kleines Produkt wie Vismodegib einen hohen Studienaufwand betrieben. Von dem Zusatznutzen für die Patienten sind wir überzeugt.

Zu den Anmerkungen des IQWiG im Einzelnen. Es sind die beiden Hauptpunkte, die auch Sie schon benannt haben, die photodynamische Therapie und die Operationalisierung des Endpunkts ORR.

Zunächst zu dem Endpunkt ORR. Da sind wir der Meinung, auch in vielen internen Diskussionen, dass dieser Score als Summenscore, als klinische Gesamtbeurteilung Sinn macht. Das hatten wir so auch in unseren Modulen 1 und 4 dargestellt. Vom IQWiG kam die Rückfrage: Haben wir das noch einmal weiter differenziert? Die Differenzierung können wir diskutieren, wir sind aber nach wie vor der Meinung, dass es ganz wichtig ist, die Einzelkomponenten dann wieder zu aggregieren und ein Gesamtbild für die Ansprechraten zu erfassen. Der Endpunkt beinhaltet Einzelkomponenten wie Bildgebung, Ulzeration oder Ausmaß des Tumors. Wir haben das gemäß den Vorgaben in den Tragenden Gründen weiter aufgeschlüsselt. Zum einen wurde eine systematische Reevaluation der Bilddokumentation der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom der ERIVANCE-Studie durchgeführt. Die Publikation dieser Evaluation wurde der Stellungnahme beigelegt. Das ist die Arbeit von Dreno et al. Circa 60 Prozent der Patienten hatten bei Studienbeginn einen Schweregrad 5. Dieser geht mit irreparablen Entstellungen im Gesichtsbereich einher. Circa 65 Prozent der Patienten zeigen eine höchstmögliche klinische Verbesserung entsprechend dem Clinical Benefit Score von 5.

Wir haben weiterhin in unserer Stellungnahme für die absolut natürlich sehr geringe, statistisch herausfordernde Zahl von 38 Respondern die Daten bezüglich Ulzeration und Tumorausmaß vorgelegt. Bei 37 von 38 Respondern basiert die Definition der Reponse auf den Komponenten Ulzeration und Tumorausmaß, ist also im Sinne der Definition des G-BA als patientenrelevant einzuschätzen. Nochmals: Die Daten sind statistisch herausfordernd, weil es insgesamt eine geringe Zahl von Patienten in diesem Kontext ist.

Zur Bedeutung der photodynamischen Therapie als möglicher Vergleichstherapie. Als ZVT wird für das gegenwärtige Verfahren die BSC gesehen. Die Möglichkeit einer PDT bestand bereits im Verfahren von 2013 und wurde dort auch nicht vertieft diskutiert. Aus unserer Sicht sprechen sowohl formale als auch klinische Argumente gegen eine vertiefte Berücksichtigung der photodynamischen Therapie.

Formal ist zu berücksichtigen, dass von den drei für die photodynamische Therapie verfügbaren Produkten nur eines, das Metvix, überhaupt für Basaliome zugelassen ist, und zwar für superfiziell wachsende Basaliome. Zudem ist die PDT in der GKV nicht regelhaft erstattbar, sondern steht nur als IGeL-Leistung zur Verfügung.

Wesentlich schwerer aus unserer Sicht wiegt jedoch das klinische Argument, die PDT ist ein Therapieverfahren, welches sich durch eine begrenzte Eindringtiefe in die Haut auszeichnet. Dagegen sehen wir Vismodegib als Last-Line-Therapie bei Patienten mit erosiv wachsenden Tumoren, die für alternative Optionen, insbesondere Strahlentherapie oder Chirurgie, nicht geeignet sind. Es sind damit klar unterschiedliche Patientenkollektive, die für einerseits Vismodegib und andererseits photodynamische Therapie infrage kommen. Die beiden Therapieverfahren sind aus unserer Sicht nicht vergleichbar.

Ein zentraler Grund für die EMA, die Zulassung zu befristen, war die Bitte um weitere Sicherheitsdaten. Zwischenzeitlich wurde die STEVIE-Studie durchgeführt, und Sicherheitsdaten bei etwa 1.200 Patienten wurden generiert. Diese Daten haben wir der ganz aktuellen Version der Stellungnahme beigefügt. Diese bestätigen das aus der ERIVANCE-Studie bereits bekannte Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend stellt Vismodegib bei schwerkranken Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom eine Therapieoption mit deutlichem Zusatznutzen dar. Die qualitätsgesicherte Anwendung funktioniert im Therapiealltag. Vismodegib wird nur in wenigen dermatoonkologischen Zentren und nur bei circa 100 Patienten in Deutschland eingesetzt. Wir bitten den G-BA, den beträchtlichen Zusatznutzen, den Vismodegib bei diesen Patienten hat, anzuerkennen und den Nutzenbewertungsbeschluss zu entfristen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruof. – Zunächst einmal eine Frage von mir an die Praktiker, an die DGHO und ADO. Teilen Sie die Einschätzung, die Herr Ruof jetzt bezogen auf die photodynamische Therapie abgegeben hat? Ist das so? – Bitte schön, Herr Professor Garbe.

Herr Prof. Dr. Garbe (ADO): Zunächst zur Indikation. Wir haben etwa 200.000 Patienten mit neuem Basalzellkarzinom pro Jahr und wahrscheinlich eine Zahl von circa 400.000 Basalzellkarzinomen in Deutschland. Diese Zahl ist eher zu niedrig gegriffen, da in den epidemiologischen Registern nur *ein* Tumor dokumentiert wird. Wenn weitere entstehen, wird das nicht erneut dokumentiert.

Wir haben in der STEVIE-Studie in den zwei Jahren, bevor die Substanz zur Verfügung stand, in Deutschland 191 Patienten eingebracht. Daher kann man sagen, etwa 100 Patienten pro Jahr zu behandeln, ist hier eine realistische Abschätzung. Es bedeutet – nur zum Verständnis –: Es ist nicht einer von 10 Patienten oder einer von 100 Patienten, die mit dieser Substanz behandelt werden, sondern einer von 2.000, also eine äußerst seltene Indikation. Die Indikation selber wird in den interdisziplinären Tumorboards festgelegt. Voraussetzung ist, dass die Einschätzung besteht, dass dieser Tumor nicht operabel ist.

Die photodynamische Therapie ist ein sehr oberflächliches Therapieverfahren. Es wird bei Basalzellkarzinomen auch kaum eingesetzt. Der Standard ist vielmehr die Operation. Die photodynamische Therapie wird hauptsächlich eingesetzt, um Feldkanzerisierung zu behandeln. Das heißt, wenn wir ausgedehnte aktinische Keratosen typischerweise beim Mann auf der Glatze haben, ist die photodynamische Therapie sehr geeignet. Das heißt, diesen Vergleich heranzuziehen, ist einfach in keiner Weise angemessen. Hinzu kommt, dass wir unter Best Supportive Care eine nicht tumorspezifische Therapie verstehen. Das heißt, wenn wir mit tumorspezifischer Therapie aufhören, leiten wir zu Best Supportive Care über mit der Intention, Leiden zu lindern und die Lebensqualität des Patienten zu

verbessern. Das sind sozusagen nicht tumorspezifische Maßnahmen. Deshalb verbietet es sich auch, die photodynamische Therapie mit zur Best Supportive Care zu zählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Garbe. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dieselbe Rückmeldung von unseren Experten. Es sind nicht dieselben Patienten, und die Daten zur photodynamischen Therapie sind auch nicht neu. Auch die Publikation von Horn von 2003 war bei der ersten Anhörung schon bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich wende mich zuerst der Diskussion um die Objective Response Rate zu. Dazu eine Vorabmerkung. Hier schwirren verschiedene Zahlen im Raum. Sie haben jetzt von 38 Patienten gesprochen. Der primäre Endpunkt ist ein ganz anderer. Den führen Sie auch nicht auf, und dazu legen Sie auch keine Daten vor. Das ist nämlich die unabhängige Bewertung einer Response. Da befindet sich die Reponse Rate bei circa 40 Prozent. Das ist etwas ganz anderes als das, was man in den Studien sieht. Ich denke, es wäre sinnvoll, dann wirklich von den Daten zu reden, die Sie primär in der Studie definiert haben, und nicht darüber, was irgendwie nachträglich gemacht wurde. Das spricht natürlich gegen eine entsprechende Response Rate, die Sie jetzt noch einmal mit Personen haben ermitteln lassen, die die Ergebnisse zu Vismodegib schon kannten, was einfach zu einer noch höheren Response Rate geführt hat. Es ist jetzt auch nicht überraschend, dass eine solche nachträgliche Bewertung in der Publikation von 2014 zu einer noch einmal höheren Response Rate führt, wenn man die Ergebnisse und die Diskussion darüber schon kennt.

Ganz unabhängig davon sind die Beurteilungen sowohl der unabhängigen Bewertung, wie der primäre Endpunkt war, als auch die der Studienärzte als auch die nachträgliche Bewertung auf Basis von Bildern in ganz großen Teilen nicht übereinstimmend. Sie finden da eine Übereinstimmungsrate von ungefähr 60 Prozent. Wie viele da tatsächlich eine Response hatten, bleibt sogar noch ungeklärt. Bei den Daten insgesamt gibt es einen Wert von circa 28 Patienten – ganz genau kann man das nicht ablesen –, bei denen diese drei Beurteilungen tatsächlich übereinstimmen. Das heißt, Sie liegen deutlich unterhalb von 50 Prozent, was die Objective Response Rate angeht. Ich denke nicht, man sollte mit Werten argumentieren, die nachträglich irgendwie durch welche Bewertung auch immer eingeführt worden sind.

Gehen wir einmal von den 30 Patienten mit einer Objective Response Rate aus. Dann, wie gesagt, finden wir auch in den jetzigen Analysen die entsprechenden Daten hierzu nicht. Sie haben eben beschrieben, Herr Ruof, dass Sie nach interner Diskussion gesagt haben: Na ja, man muss das irgendwie zusammen beurteilen, und deswegen haben wir das so gemacht. – Es geht bei der Bewertung hier nicht nur darum, was Sie intern so denken, sondern auch um das, was hier natürlich für die Bewertung relevant ist und was der G-BA auch explizit gesagt hat. Hier gibt es eine ganz klare Befristungsaufgabe, dass Sie die entsprechenden Angaben machen müssen. Das haben Sie nicht gemacht. Das haben Sie übrigens wiederum auch in den Stellungnahmen nicht gemacht, denn nach wie vor finden sich hier überhaupt keine Daten dazu, wie eigentlich die Ausgangslage der Tumoren war. Sie machen hier eine Beschreibung von Medianen über Patienten, nicht einmal mehr von Zielläsionen, obwohl Sie 66 Zielläsionen und 38 Responses beschreiben. Das sind, wie gesagt, nicht die relevanten Response-Raten, sondern Sie haben eine geringere. Das heißt, man kann überhaupt nicht beurteilen, was mit der einzelnen Läsion passiert ist. Sie haben keine Streuungsmaße bei den Medianen. Man weiß also überhaupt nicht, in welcher Größenordnung was passiert ist, bei welcher Läsion es von einer Ulzeration zu einer Nichtulzeration gekommen ist. Sie machen das nur auf einer Patienten-

ebene. Mir ist auch unklar, warum Sie das nicht machen, denn Sie haben hier wenige Patienten. Sie haben 30 Patienten mit einer Response, definiert nach Ihrem primären Endpunkt. Es benötigt etwa eine DIN-A4-Seite, um diese Daten aufzuschreiben, nämlich: Was war die Ausgangslage, was ist mit den Patienten passiert, wie war die Bewertung? Es ist überhaupt nicht nachvollziehbar, dass auch im vierten Anlauf diese Daten nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf reagieren? – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Bevor Herr Isbary auf weitere Details eingeht: Genau weil es bei diesem kleinen Patientenkollektiv extrem herausfordernd ist, Streuungsmaße zu berechnen, eine statistische Metrik anzusetzen, sind wir so zurückhaltend und sagen: Hier spielt die klinische Gesamtbeurteilung eine ganz zentrale Rolle. – Weitere Details von Herrn Isbary.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Isbary, bitte.

Herr Dr. Isbary (Roche): Es gab zwei Messungen der Objective Response Rate. Beide waren prä-spezifiziert. Das war einmal die Beurteilung des Prüfarztes und zum anderen des Review Boards. Ich möchte an dieser Stelle ganz kurz anmerken: Es sind nicht 40 Prozent, sondern 47,6 Prozent beim Review Board. Für uns ist wichtig zu verstehen, die Objective Response Rate ist ein mehrdimensionales Konstrukt, das heißt ein Composite Endpoint. Sowohl der Prüfarzt als auch das unabhängige Review Board hatten verschiedene Dimensionen zur Beurteilung zur Verfügung. Das waren einmal die Tumorulzeration, die Tumorgrößenveränderung, die RECIST-Bewertung sowie die Histologie. Wo sich das unabhängige Review Board und der Prüfarzt unterscheiden, ist: Der Prüfarzt sieht den Patienten bei jeder Studienvisite. Das heißt, er sieht ihn live, er bekommt ein dreidimensionales Bild, kann den Tumor aus unterschiedlichen Winkeln beurteilen, kann den Grad der Ulzeration sehr gut bestimmen, hat eventuell noch eine olfaktorische Komponente mit dabei. All diese Möglichkeiten hat das unabhängige Review Board nicht, das eben anhand von Fotos beurteilt. Die Daten haben wir schon genannt. eine Objective Response Rate beim Prüfarzt von 60 Prozent und beim unabhängigen Review Board von etwa 48 Prozent.

Aus diesen unterschiedlichen Herangehensweisen sind auch die unterschiedlichen Zahlen zu verstehen. Der G-BA sieht nicht alle Dimensionen als patientenrelevant an. Was er als patientenrelevant ansieht, ist die Tumorgrößenreduktion und die Ulzeration, eingeschränkt auch die Fotodokumentation. Daher hat Roche in ihrer Darstellung im Befristungsverfahren auf diese zwei Dimensionen fokussiert – das haben wir in dem Dossier bereits gemacht –, dass 37 der 38 Patienten aufgrund der patientenrelevanten Dimensionen Tumorgrößenreduktion und Ulzeration ein Ansprechen gezeigt haben. Nichtsdestotrotz sieht Roche den mehrdimensionalen Ansatz als korrekt an, so wie es auch mit internationalen Experten vorher diskutiert wurde. Für die Dimension äußerer Eindruck wurde die zuletzt genannte Publikation von Dreno et al. angeführt. Dieser hat das Ganze nur anhand von Bildern noch einmal evaluiert. Dreno et al. kommt zu leicht höheren Werten bei der Objective Response Rate, die allerdings nicht verwunderlich sind, weil sie andere Dimensionen, die eventuell zu einer Abwertung hätten führen können, nicht einbezogen haben. Dreno bestätigt, dass es machbar ist. Aber wir sehen auch, dass es zu einer leichten Überschätzung des Effekts kommt. Deswegen halten wir es für besonders wichtig, dass man das Gesamtkonstrukt der Objective Response Rate bewertet. Wir haben es in der Stellungnahme noch einmal intensiver ausgeführt, nachdem die Kritik vom IQWiG kam. Wir sehen es trotzdem als relevant an. Die Objective Response Rate ist bei 60 Prozent bei den Prüfarzten. Das sehen wir auch in anderen Studien. Das ist auch das, was wir von den Ärzten aus dem klinischen Alltag widergespiegelt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eine Nachfrage und vorab eine Anmerkung. Herr Ruof, das mag für Sie eine Herausforderung sein, aber Sie müssen es schon den Bewertern überlassen, ob sie sich der Herausforderung stellen wollen. Sie sind in den Befristungsunterlagen aufgefordert gewesen, die Daten zu liefern, und das haben Sie nicht gemacht. Das will ich erst einmal feststellen, weil Sie für sich festgestellt haben, dass Sie meinen, dass das nicht richtig wäre. Das ist aber vielleicht eine andere Entscheidung.

Zu den Response-Raten. In der Publikation von Dreno stehen genau 43 Prozent mit dem primären Endpunkt. Sie können vielleicht gleich noch bestätigen, dass das der primäre Endpunkt war. Ich weiß, dass das andere präspezifiziert war, aber nicht als primärer Endpunkt, sondern als Sensitivitätsanalyse, davon sprechen Sie auch selbst. Ich gehe davon aus, dass Sie den primären Endpunkt auswerten. Sie sehen einen ganz erheblichen Unterschied, je nachdem, wie Sie auswerten: 43 Prozent, 63 Prozent, 73 Prozent. Es ist auch widersprüchlich, dass Sie sagen: Die hatten nur die Bilder zur Verfügung, und das ist ein Problem. – Auf der anderen Seite argumentieren Sie, dass die Zulassung auf der Basis der einarmigen Studie gerechtfertigt war, weil die EMA beschrieben hat, dass man eine solche Zulassung machen kann, weil eine unabhängige Bildbeurteilung erfolgt ist. Was ist denn jetzt richtig? Dass die Bildbeurteilung unabhängig gemacht worden ist und deswegen die Zulassung gerechtfertigt war? Oder dass sie nicht zuverlässig ist? Man sieht schlicht und einfach, dass Sie abhängig davon, welche Kriterien Sie anlegen, ganz erhebliche Unterschiede in der Response Rate bekommen. Deswegen ist es so wichtig, die einzelnen Dinge, die mit dem Patienten passiert sind – noch einmal, wir sprechen nicht von einer Studie von 1.000 Patienten –, detailliert darzulegen. Das benötigt eine DIN-A4-Seite. Ich weiß nach wie vor nicht, warum Sie sich dagegen sperren und es nicht den Bewertern überlassen, ob und wie man das beurteilen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich zwei Wortmeldungen. Zunächst Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich kann zu den Formalien nicht so viel sagen. Ich war europäischer Principle Investigator der ERIVANCE-Zulassungsstudie. Ich habe im Vorfeld die Studienplanung mit der Firma Genentech und dem Global Principle Investigator aus den USA zusammen geführt und einige Diskussionen zu den Response-Kriterien gehabt. Erstens kann ich das selbst beurteilen, weil wir mit sieben Patienten weltweit die zweitmeisten Patienten in die Studie eingebracht und nachfolgend etwa 30 Patienten behandelt haben. Diese wirklich seltene Patientengruppe wird nur nach einem Tumorboard-Beschluss behandelt. Das bedeutet, dass nicht der Dermatologe allein entscheidet. Es entscheiden Ärzte verschiedener Fachrichtungen zusammen, der Mund-Kiefer-Gesichts-chirurg, der HNO-Arzt, der plastische Chirurg und der Strahlentherapeut. Wenn sie zusammen der Meinung sind, sie haben nichts für diesen Patienten, sprechen wir von einer ganz besonderen Patientenselektion. Das sind austherapierte Patienten. Der klinische Benefit – das möchte ich hier einfach einmal in den Raum stellen – ist absolut evident. Ich habe Ihnen ein Beispiel mitgebracht, das ich Ihnen zeigen will, um vielleicht die Kriterien einmal aufzuzeigen, und dies jetzt nicht nur unter dem Aspekt, dass die Substanz wirken kann, die Lebensqualität verbessern kann etc., sondern auch unter dem Aspekt der Beurteilung der Qualität der Remission.

Wir haben es hier nicht mit einem metastasierenden Tumor zu tun, wo per RECIST in der Lunge, Leber oder im Hirn Metastasen nach klaren Kriterien ausgemessen werden und eine 37-prozentige Schrumpfung der Metastasen beschrieben wird. Vielmehr haben wir hier ulzerierte Tumoren. Bei dem Beispiel, das ich, wenn Sie erlauben, Ihnen gerne zeigen würde, bin ich mir nicht sicher, festzulegen, ob es eine komplette oder eine partielle Remission ist, schlichtweg weil ich es gar nicht beurteilen

kann. Ulzerierte Tumore können, wenn sie tief in den Knochen und andere Gebilde eindringen, schlichtweg nicht vernünftig beurteilt werden. Wir können nur von einer eindrucksvollen Remission sprechen, aber nicht davon, ob eine komplette oder partielle Remission vorliegt.

So ist eine sehr konservative Einschätzung vorhanden. Selbst eine Remissionsrate von 40 Prozent, die von einem Independent Review Board beurteilt wird, halte ich für klinisch extrem relevant. Mich überrascht die 20-prozentige Diskrepanz zum Investigator, der die Patienten bei jeder Vorstellung gesehen hat, überhaupt nicht. Das liegt einfach an der Beurteilung von ulzerierten Tumoren, die sehr schwierig ist. Es sind vegetierende Tumore. Wenn eine Ulzeration verschwindet und eine Narbe bleibt, kann ich nicht 100-prozentig sicher sein, ob nicht in der Narbe noch ein Tumorrest ist, es sei denn, ich schneide das ganze Areal heraus und bearbeite es mit einer histopathologischen Untersuchung, um dann sagen zu können, ob ich wirklich eine Remission vor mir habe. Das ist nicht möglich, denn es sind per se inoperable Tumoren. Da muss man, denke ich, einfach unterscheiden zwischen den üblichen Indikationen, die wir hier zu beurteilen haben, und einer Indikation von nicht operablen kutanen Tumoren, die tief infiltrierend wachsen, wo die Response-Beurteilung per se erschwert ist und ein Unterschied zwischen einem unabhängigen Gutachten, am Schreibtisch verfasst, und dem Investigator für mich mehr als plausibel erscheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Kurz zu einem Aspekt. Wir haben die Daten geliefert. Wir haben sie nicht in Line-Listings geliefert, wir sind ja auch gehalten, keine patientenindividuellen Daten in Line-Listings zu liefern, sondern wir haben sie in einer Kreuztabelle geliefert, wo wir die beiden Kategorien Tumorgöße und Ulzeration verschnitten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nicht korrekt, weil Sie das erstens nicht für die Läsionen gemacht haben, zweitens nicht für den primären Endpunkt, drittens nicht für die Ausgangsgröße der Läsionen. Insofern sind die Daten unvollständig, selbst wenn Sie sie zusammengestellt haben.

Herr Hauschild, hier geht es nicht darum, zu bezweifeln, dass es irgendeine Wirksamkeit gibt, sondern hier geht es um die Feststellung dessen, was die Studie zeigt. Hier geht es deswegen darum, die Daten so offenzulegen, dass es möglich wird. Es geht auch darum, das, was in der Befristungsaufgabe gesagt worden ist, eigentlich auch haben zu wollen. Es ist jetzt der vierte Versuch. Es ist immer noch nicht da. Ich hatte beschrieben, was noch nicht da ist. Dass es eine Schwierigkeit bei der Beurteilung gibt, kann ich nachvollziehen. Man kann auch in der Beschreibung Diskrepanzen zwischen den einzelnen Patienten schlicht und einfach beschreiben. Man kann also sagen, bei dem einen Patienten war die Einschätzung des unabhängigen Boards so, die der Prüfärzte war so, begründet ist das dadurch und dadurch. Dadurch ermöglichen Sie – nicht Sie persönlich, sondern der Hersteller – dem Gremium eine Beurteilung der Daten. Darum geht es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich bin der Meinung, dass die Publikation von Dreno et al., die von Teilnehmern der Zulassungsstudie gemacht worden ist, alle Auskünfte darüber gibt und für mich erhebliche Zusatzinformationen zu den einzelnen Patienten gegeben hat, weil sie sich genau mit der Gruppe der lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinome befasst hat, dort einen Score bezüglich des Schweregrads der Ausprägung gebildet hat, einen Score bezüglich der Wirksamkeit gebildet hat und

das sehr differenziert dargestellt hat. Ich kann nur sagen, ich würde das als eine sehr gute Nachuntersuchung post hoc zu dieser Zulassungsstudie empfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kann ich direkt etwas dazu sagen. Sie liefert natürlich gewisse neue Informationen, sie liefert aber auch nicht die Informationen, die eigentlich für die einzelnen Ereignisse gefragt waren. Sie liefert das wiederum auch nicht bezogen auf die Einschätzung des unabhängigen Review Boards, sondern wieder nur mit einer Übereinstimmungstabelle. Abgesehen davon hat der Hersteller in seinem Dossier gesagt, dass die Studie irrelevant ist, weil sie keine Zusatzinformationen liefert, er hat sie selbst aus der Bewertung ausgeschlossen. Warum man sie jetzt in der Stellungnahme gebracht hat, ist eine zweite Frage, aber das müssen Sie dann vielleicht den Hersteller fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Mir ist nicht bekannt, dass wir die Dreno-Studie ausgeschlossen haben. Es beruht auf der ERIVANCE-Studie. Es sind daraus die laBCCs. Wir waren in unserer gesamten Argumentation – Herr Kaiser, mir ist es ganz wichtig, dies noch einmal in eine Perspektive zu setzen – so konservativ, weil wir sagen, letztendlich handelt es sich um ein hochgradiges Orphan-Disease-Gebiet. Das ist es jetzt formal nicht, weil, wie Herr Garbe ausgeführt hat, das Basalzellkarzinom sehr häufig ist. Deswegen steht hier formal keine Orphan-Situation im Vordergrund. Aber wir haben es mit einem ganz seltenen Krankheitsbild zu tun, bei dem eine individualisierte Vorgehensweise im Vordergrund steht. Das bildet sich in der Schwierigkeit der Datengenerierung und der metrischen Analyse der Daten ab. Jetzt haben wir aus meiner Sicht die entscheidenden Subkomponenten nachgeliefert. Es war der Wunsch des G-BA, dass wir die gesamte Objective Response Rate in den einzelnen Teilen uns anschauen. Wir haben die Bildgebung, die wir für das führende Element halten, bei diesem dermatologisch superfiziell fassbaren Krankheitsbild separat analysiert. Wir haben es initial nicht mit eingereicht; denn die Response Rate ist mit 70 Prozent relativ hoch. Wenn man das separat nachbetrachtet, kommen Sie zu einer höheren Response Rate. Wenn Sie die klinischen Parameter Ulzeration und Tumorausmaße mit hineinnehmen, geht es ein bisschen nach unten. Wir haben versucht, darzustellen, ob Ulzeration und Tumormaße in die gleiche Richtung gehen oder gegensinnig laufen. Das können Sie in der, wie mein Kollege sagte, Kreuztabelle ersehen. Wir sind damit an der Grenze dessen angelangt, was man bei einem solchen Krankheitsbild sinnvollerweise entwickeln darf.

Vielleicht noch ein anekdotischer Kommentar zu den Tumorausmaßen, weil wir auch dies mit unseren globalen Kollegen diskutiert haben. Die sind manchmal schlecht erfassbar, weil die Referenzebene fehlt. Das heißt, der Tumor ist eingefressen. Das heißt, es ist nicht ganz klar, wo die Referenzebene, wo die Ausgangs- und Endebene sind. Es sind solche banalen metrischen Schwierigkeiten. Die olfaktorische Komponente, die bei manchen dieser Tumoren hineinkommt, ist gar nicht erfasst usw.

Deswegen – wir kommen auf unseren zentralen Punkt zurück –: Es ist eine klinische Gesamtbeurteilung. Wir halten die Objective Response Rate, so wie sie in der Studie definiert ist, für die geeignete Vorgehensweise bei diesem Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wir drehen uns hier im Kreis. Sie halten das dafür, der G-BA hat etwas anderes beschrieben. Wir haben auch etwas anderes gesagt. Sie machen es nicht für den primären Endpunkt. Nach wie vor ist es in der Diskussion offensichtlich so, dass Sie nicht bereit sind, die entsprechenden

Daten zu zeigen. Wir beschränken uns gerade auf die Objective Response Rate und dann auf die Patientenebene. Sie haben es nicht auf Läsionsebene gezeigt. Die Complete Response ist nach wie vor nicht offengelegt, nicht welche Patienten es sind und was da genau passiert ist. Auch das war ein Thema in der Bewertung. Wir drehen uns im Kreis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich finde es auch schwierig, wenn Sie in Tabelle 2 von Läsionen sprechen, egal welche Läsionen und welche Art des Ansprechens es ist, und dann in Tabelle 3 von Patienten. Trotzdem hat mich überrascht, dass Sie immerhin 10 von 66 – 66 ist nicht so sehr viel – Läsionen überhaupt nicht spezifizieren konnten, das heißt zuordnen. Unter den M0-Kriterien waren überhaupt nur 15 Läsionen in Bereichen, die als schwer operabel gelten. Das hat mich doch sehr überrascht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich muss ganz ehrlich sagen, es gibt für einen Chirurgen keinen Bereich, der schwer operabel ist. Es gibt nur schwer operierbare Tumoren. Dies nur einmal vorweggeschickt. Dies betrifft auch das Missverständnis, das mit der PDT bei der zitierten Arbeit auftauchte, die wirklich völlig irrelevant für das Patientenkollektiv ist, über das wir am heutigen Tag mit Vismodegib sprechen. Also für einen Chirurgen gibt es kein schwer operierbares Areal. Man kann nicht sagen, nur weil es im Gesicht oder am Lid ist, ist es schwer operierbar. – Dies nur nebenbei.

Es geht hier darum, dass Patienten behandelt wurden, die Vielfachläsionen haben und sich darunter Patienten mit einem Gorlin-Goltz-Syndrom befanden. Das sind Patienten, die unter Umständen nicht Dutzende, sondern Hunderte von Tumoren aufweisen und wo Sie per se jeden einzelnen Tumor vermessen müssten, um zu der individuellen Läsion Stellung zu nehmen. In der STEVIE-Studie, die die Studie war, die wir unter Alltagsbedingungen durchgeführt haben, waren immerhin 30 Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom dabei, die aus unserem Lande eingeschlossen wurden. Da ist die Response-Beurteilung allein schon durch die Zahl der Läsionen erschwert.

Zu der Fragestellung, die an die Firma Roche geht, kann ich nichts sagen. Ich will nur sagen, dass die Definition von inoperabel natürlich auch gegeben sein kann, wenn sehr viele einzelne Läsionen vorliegen, die per se einzeln vielleicht noch operierbar wären, sie aber, wenn es Dutzende und Aberdutzende sind, als inoperabel dargestellt wurden. Der Begriff der Inoperabilität bezog sich darauf, dass das Board gesagt hat, dieser Patient ist kein Kandidat für eine chirurgische Maßnahme, die sinnvoll ist. Der Begriff der Inoperabilität ist ein sehr unglücklicher Begriff, weil er individuell interpretierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Isbary.

Herr Dr. Isbary (Roche): Auch noch dazu. Alle Patienten hatten das Indikationskriterium, dass sie nicht operabel waren. Das heißt, entweder der Chirurg, der Mund-Kiefer-Gesichtschirurg, der plastische Chirurg hat unterschrieben, dass er in dieser Indikation nicht operabel ist, oder es gibt Kontraindikationen. Die waren aufgeführt: wenn ein Rezidiv trotz Operation schon zweimal an derselben Lokalisation aufgetreten ist und bei dem eine kurative Resektion unwahrscheinlich ist. Das heißt, alle Patienten hatten dieses Einschlusskriterium erfüllt. Dies wurde, wie schon vorher gesagt, im Tumorboard diskutiert.

Ganz kurz zu dem anderen Punkt, den zehn Patienten, bei denen die Lokalisation nicht zuzuordnen war. Es gibt einige Patienten in der Studie mit ausgesprochen großen Tumoren. Da ist ein Beispiel der Patient in der Studie von Dreno et al., bei dem sich der Tumor über weite Teile der Schulter er-

streckt, über mehrere Areale geht und dann noch zusätzliche Target Lesions kommen. Dies sind dann die Patienten, bei denen nicht zuordenbar war, wo der Tumor genau lokalisiert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Garbe, bitte.

Herr Prof. Dr. Garbe (ADO): Ich spreche aus klinischer Sicht. Wir haben in dem Gutachten gesagt, wir sehen für diese Patientengruppe einen beträchtlichen Zusatznutzen. Um es zu illustrieren: Es gibt die Möglichkeit, dass Patienten am Basalzellkarzinom sterben, meistens nicht an metastasiertem Basalzellkarzinom, sondern an solchen, die über der Kalotte sitzen und durch den Knochen ins Hirn einwachsen. Wir haben mehrere solcher Patienten behandelt und – sagen wir einmal – bisher verhindern können, dass die an diesem Tumor verstorben sind. Es gibt weitere, die große, ausgedehnte Tumoren haben, bei denen man bei vielen eine eindeutige Rückbildung oder mindestens eine Stabilisierung, das heißt kein weiteres Wachstum, erreicht. Ich überblicke dabei 30 Patienten aus unserer Klinik. Für diese Patientengruppe haben wir sonst keine Alternative. Das ist der Grund, aus klinischer Sicht zu sagen, dass wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten sehen, bei denen wir diese Behandlung als indiziert ansehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Die Information über das Versterben ist natürlich nicht irrelevant. Sie beschreiben, dass aus Ihrer Sicht bei sieben Patienten – oder neun Patienten, wie viele es auch immer waren – möglicherweise das Versterben verhindert wurde. In der ERIVANCE-Studie sind zum zweiten Datenschnitt immerhin ein Viertel der Patienten verstorben. Ob das etwas mit Vismodegib zu tun hat, ist erst einmal unklar, weil genau die relevante Aufarbeitung dessen, was eigentlich ohne Vismodegib passieren würde, fehlt.

Auch wenn man sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse anschaut, ist das hier kein harmloses Medikament. Immerhin 40 Prozent der Patienten hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 25 Prozent der Patienten versterben. Es sind keine Daten dazu da, was dann an Best Supportive Care, wie immer man sie definiert, bei diesen Patienten vorhanden ist. Ein Problem kann sein, wenn man versucht, die Patienten abzugrenzen, das kann ich nachvollziehen. Man muss es versuchen. Es ist interessant, dass die Benennung „lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom“ als Konzept vor dem Entstehen von Vismodegib in der Literatur kaum auftaucht. Bei einer Recherche finden Sie vor 2011 über einen Verlauf von 20 Jahren ungefähr fünf bis zehn Arbeiten. Dann kommt Vismodegib, und plötzlich gibt es diesen Term. Dies gilt auch für die Leitlinien. Deswegen ist die Frage, wie man solche Patienten abgrenzt und ob es nicht etwas Ähnliches ist, was es schon früher gab, nur unter einem anderen Namen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich wollte nur auf einen Aspekt von Ihnen eingehen, Herr Kaiser. Sie haben gesagt, es wäre schön, zu wissen, was mit den Patienten unter BCS passiert. Hier hat Roche versucht zu sagen, unter BSC ist die Analogie zur Objective Response Rate die Spontanremission. Wir haben versucht, umfangreich zu recherchieren, ob irgendein Patient eine Spontanremission in diesem super fortgeschrittenen Zustand hat. Das haben wir nicht gefunden. Insofern gibt es ex negativo, wenn Sie so wollen, Informationen zu dem, was unter BSC passiert. Es verändert sich nichts. Der Tumor würde weiter wachsen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das habe ich wohl verstanden. Warum haben Sie das dann nicht für Todesfälle und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemacht und sind davon ausgegangen, dass es unter BSC nicht auftritt? Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben gesagt, unter BSC passiert schon nichts Positives, also gehen wir einmal davon aus, es sind 0 Prozent. – Aber noch einmal: Gerade ging es um Todesfälle und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 40 Prozent schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 25 Prozent Todesfälle. Warum nehmen Sie nicht an, dass unter BSC nichts auftritt, bis zum Beweis des Gegenteils?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das rekurriert auf das allererste Dossier. Da haben wir gesagt, dass wir unter BSC – es können ganz verschiedene Maßnahmen sein – nicht die absolute Baseline haben, die wir für den Wirksamkeitseckpunkt haben. Deswegen: Ja, den Vergleich gibt es nicht, weil er an dieser Stelle nicht führbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Auch ich habe es nachrecherchiert. Ich konnte Fälle mit ausgeprägter Remission finden, zum Beispiel die Arbeit von Rieger, der zwei Riesenbasalzellkarzinome beschreibt, die immerhin eine Ausdehnung von bis zu 18 cm x 20 cm hatten und nach unvollständiger Resektion zurückgingen. Oder die Arbeit von Fujimura, die eine Studie an einem Japaner beschreibt. Ich rede nicht von Complete Remission, sondern von Remission bzw. nach erfolgter Teilresektion von vollständiger Remission. Es gibt auch die Arbeit von Curson, die immerhin bei 20 Prozent Anzeichen von Regression sieht. Ich verstehe da Ihre Recherche nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Isbary.

Herr Dr. Isbary (Roche): Aus der klinischen Erfahrung ist es schwer nachzuvollziehen, wie ein destruiierend wachsender Tumor oder auch metastasierender Tumor auf einmal spontan eine Remission zeigen soll. Wenn bei dem letzten Fall, den Sie beschrieben haben, ein Teil des Tumors entfernt wurde, der der relevante Tumoranteil ist, ist es natürlich denkbar. Wir bekommen von den Experten aus dem Feld auch widerspiegelt, dass eine Spontanremission bei einem solch weit fortgeschrittenen Tumor nicht existiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hauschild, zur Spontanremission.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Wir haben vor zwei Jahren die Diskussion bezüglich Spontanremission hier im Raum schon einmal gehabt. Es gibt nicht einen einzigen histologisch belegten Kasus in der Weltliteratur von einer Spontanremission eines großen, nicht operablen Basalzellkarzinoms, der ohne Therapie durch Best Supportive Care – jedenfalls das, was wir unter Best Supportive Care verstehen – rückläufig ist. Es gab keinen einzigen Fall. Damals war die Recherche in diesem Raum so auch akzeptiert worden. – Dies zum einen.

Zur Begrifflichkeit des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Sie haben völlig Recht, es gab vor Vismodegib wirklich keine Definition. Warum sollte es auch eine Definition gegeben haben? Die Hersteller von neuen Medikamenten beim Basalzellkarzinom haben allesamt für Aldadra, für die photodynamische Therapie, für die einzigen zugelassenen Therapieverfahren beim Basalzellkarzinom außerhalb der Strahlentherapie und der Operation, auf kleine und oberflächliche Basalzellkarzinome gesetzt. Nur die dürfen behandelt werden und sind für die Zulassung von Cremes geeignet. Von daher

brauchten wir gar keine Begrifflichkeit. Wir wussten, was ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ist. Jeder von uns hat es in der Klinik gesehen. Ich bin 27 Jahre in der Klinik. Jeder kennt diese Patienten, weil sie handverlesen sind. Man vergisst solche Fälle nicht, weil sie wirklich fürchterlich aussehen. Es sind vernachlässigte Tumoren, vielleicht auch vernachlässigte Patienten. Das bedeutet aber nicht, dass das ein Indiz dafür ist, dass sich ein Hersteller eine Begrifflichkeit ausdenkt, sondern er fasst eine Begrifflichkeit, um das, was er untersucht, prospektiv zu dokumentieren.

Ich denke, es gibt bis zum heutigen Zeitpunkt keine bessere Entscheidung als einen Tumorboard-Beschluss mit schriftlichem Votum von allen anwesenden Disziplinen, die unter Umständen um einen Tumor ringen, nämlich allen operativen Disziplinen und den Strahlentherapeuten, die sicherlich nicht leichtfertig sagen werden, dass das kein Patient ist, der für sie geeignet ist. Sie tun sich unter Umständen eher schwer damit, eine systemische Therapie zu akzeptieren. Unter dieser Prämisse braucht man die Begrifflichkeit nicht neu zu erfinden. Vielmehr war es hier zwangsweise für eine Substanz gegeben, die gar nicht mit photodynamischer Therapie oder Aldara-Creme in Konkurrenz für die Behandlung von oberflächlichem Basalzellkarzinom tritt, weil sie in ein ganz anderes Gebiet hineingeht.

Das bringt uns zurück zu dem Begriff. Deswegen ist das ganze Verfahren des Orphan Disease etwas unglücklich. Ich verstehe die Definition. Basalzellkarzinome sind der häufigste menschliche Tumor überhaupt. Von daher ist das keine seltene Erkrankung. Aber streng genommen ist diese Definition von lokal fortgeschrittenem und dem extrem seltenen metastasierenden Basalzellkarzinom etwas, was in die Gruppe des Orphan Disease gehört. Deswegen würde ich es im heutigen Verständnis verstehen, wenn wir die Definition so fassen, wie sie jetzt gefasst ist. Bei den wenigen Patienten, über die wir reden – 100 bzw. 10 mit metastasierendem Basalzellkarzinom –, muss ich so denken. Ich habe in meinen 27 Jahren zwei Patienten mit metastasierendem Basalzellkarzinom überhaupt nur gesehen. Von daher muss man es sicherlich relativieren. Es ist bestimmt kein von einem Pharmahersteller ausgedachter Terminus. Zudem kann ich wirklich sagen: Das Steering Committee, das damals mit den weltweit führenden Experten diese Studie geplant hat, ist in keiner Weise von dieser Firma getrieben worden, sondern hat sich Gedanken darüber gemacht, wie man eine Gruppe prospektiv am besten erfassen kann, für die nichts anderes in Betracht kommt außer eine systemischen Therapie, von der wir damals noch nicht einmal wussten, wie gut sie wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hauschild. – Herr Professor Garbe.

Herr Prof. Dr. Garbe (ADO): Ich wollte eine Bemerkung noch zu der spontanen Rückbildung machen. Es gibt in der Tat Tumoren, bei denen wir eine spontane Rückbildung sehen. Das Melanom gehört dazu. Bei diesen Tumoren finden wir x Reports in der Literatur. Wenn wir jetzt einen Report mit einer fraglichen Rückbildung zitieren, ist das halt nicht repräsentativ. Wir wissen alle, es werden auch Dinge veröffentlicht, die eigentlich anders zu beurteilen sind. Also: Ein Report oder zwei Reporte sprechen dafür, dass es nicht existiert.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein kurzer Nachtrag. Die Beobachtung, dass es für Studienkriterien neue Definitionen gibt, ist für mich neu. Wir haben es bei Ruxolitinib gesehen, damals für Polycythaemia vera, myeloproliferatives Syndrom. Damals waren Remissionskriterien festgelegt worden, weil man sie für eine Studie brauchte. Beim Morbus Castleman, Rituximab, war es genauso. Auch da gab es vorher die Kriterien nicht. Es ist, glaube ich, nicht ganz neu, dass so etwas auftritt. Ich finde es auch nicht ehrenrührig. Wenn man es vorher nicht brauchte, dann ist es eben so.

Wir haben uns mit der Stellungnahme zu Vismodegib seitens der DGHO aus mehreren Gründen ziemlich schwer getan. Der eine Grund ist, dass es fast nur Einzelbeobachtungen von einzelnen Ärzten gibt, die diese Patienten sehen. Wir haben nachträglich eigentlich positiv gesehen, dass es in der Fläche nicht groß eingesetzt wird, sondern oft sehr selektiv. Was uns sehr beunruhigt hatte, waren die Daten mit den schweren Nebenwirkungen und die Todesfallraten. Wir sind nicht auf 25 Prozent, sondern auf 10 Prozent gekommen und haben, was wir sonst noch nie getan haben, mit dem BfArM und dem Rapporteur für die EMA Kontakt aufgenommen, um zu sehen, ob das kritisch ist. Da kam die Rückmeldung, dass es eine etwas ungewöhnliche Definition der Todesfallraten mit einem relativ weiten Fenster von therapieassoziiert definierten Nebenwirkungen ist. Deswegen kommt dabei eine relativ hohe Rate heraus. Wir haben uns die Daten, soweit sie uns vorlagen – Roche hat uns auch noch ein paar Daten gegeben – angesehen. Wir sehen bei den Todesfällen bisher kein Muster. Wir sehen, dass darunter sehr viele ältere Patienten, relativ komorbide Patienten sind. In der Literatur findet man einen Patienten mit einer CLL, der sogar extra publiziert worden ist. Wir sehen also, dass das Einzelbeobachtungen sind. Deswegen haben wir die Todesfallrate in unserer Stellungnahme nicht so hoch gehängt. Bei uns kam allerdings zurück: Für die wenigen Ärzte, die diese Patienten betreuen, ist es ganz klar ein hochwirksames Präparat, das trotz der erwarteten Nebenwirkungen eingesetzt wird, die nicht unerheblich sind. Sie haben wahrscheinlich mitbekommen, dass es neben Vismodegib inzwischen Sonedegib gibt, ein zweites Präparat aus derselben Substanzklasse, das relativ vergleichbare Nebenwirkungen hat. Nach unserer Beurteilung gehört es wirklich in die Gruppe der seltenen Erkrankungen, wobei es uns schwerfällt, eine Festlegung vorzunehmen. Wir halten den Zusatznutzen für zurzeit nicht quantifizierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Herr Wörmann, nur kurz zu den 25 Prozent bzw. 23 Prozent. Das bezieht sich auf den zweiten Datenschnitt, nicht auf den ersten Datenschnitt. Die 10 Prozent, die Sie erwähnt hatten, waren vom ersten Datenschnitt.

Ich gebe Ihnen völlig Recht, dass es irgendwann eine Definition gibt. Mir geht es auch nicht darum, irgendetwas zu unterstellen, sondern mir geht es darum zu beschreiben, wie man mit einem Vergleich – hier geht es um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Best Supportive Care – umgeht, wenn eine solche Definition erst im Verlauf der Entwicklung dieses Arzneimittels, aus welchen Gründen auch immer, entstanden ist. Dann muss man damit umgehen, dass diese Definition zur Identifikation von eventuellen Berichten, Fallserien etc. solcher Patienten dann eben nicht geeignet ist.

Eben wurde gesagt, die Recherche ist anerkannt worden, und warum jetzt nicht? Die Recherche besteht immer aus einer technischen Recherche in der Datenbank und einer Selektion der entsprechenden Publikationen. Der Hersteller hat hier im Gegensatz zum ersten Dossier alle Publikationen ausgeschlossen, die irgendetwas mit bestimmten Therapien zu tun haben. Das ist ein anderes Selektionskriterium als das, das im ersten Dossier verwendet wurde. Damit haben Sie insgesamt eine andere Recherche als die, die Sie vorher hatten. Deswegen muss man die auf Vollständigkeit prüfen und muss sich fragen, ob das Vorgehen, dass der Hersteller Studien gewählt hat, überhaupt geeignet ist. Das ist es nicht, weil er entsprechende Selektionskriterien angewandt hat – anders als im ersten Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Isbary.

Herr Dr. Isbary (Roche): Ganz kurz zu der Literaturrecherche. Im Prinzip hat man 2016 die PDT und die topische Therapie ausgeschlossen, weil man sieht, dass dies überhaupt nicht im Indikationsgebiet ist. Diese Therapien wurden zu Recht ausgeschlossen, weil sie in dieser Indikation gar nicht eingesetzt werden. Aus diesem Grund ist die Literaturrecherche auch 2016 für das Indikationsgebiet korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Noch ergänzend. Herr Kaiser, die Arbeit, die Sie zitieren, zum Beispiel Horn, kommt aus 2003. Von daher hat mich gewundert, dass Sie die nicht bereits in das erste Verfahren eingebracht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich komme zurück auf die Tragenden Gründe. Wir befinden uns hier im zweiten Verfahren, und viele Aspekte, die wir hier diskutieren, haben wir auch schon im ersten Verfahren diskutiert. Wir hatten uns im Unterausschuss damals sehr intensiv damit befasst, was der patientenrelevante Nutzen dieses Medikaments ist. Es ist tatsächlich eine Art Ultima Ratio, eine Last-Line-Indikation von sehr wenigen Patienten. Herr Ruof, Sie haben selber gesagt: individualisiert. Jetzt muss ich noch einmal bohren. Der zusammengesetzte Endpunkt setzt sich aus der Tumorgröße, aus dem Ulzerationsgrad und aus dem Auftreten neuer Läsionen zusammen, es kommen ein paar ergänzende Kriterien hinzu. Wir haben damals im Unterausschuss – das findet sich in den Tragenden Gründen – sehr deutlich gemacht: Um in dieser individualisierten Situation eine Entscheidung treffen zu können, brauchen wir die Basaldaten zu den einzelnen Komponenten und die Effekte für die einzelnen Läsionen am Ende der Studie. Ich habe es auch immer noch so verstanden, dass Sie uns diese Daten nicht zur Verfügung stellen. Das ist für das Verfahren ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Isbary.

Herr Dr. Isbary (Roche): Noch einmal dazu. Sie haben Recht. Das klinische Ansprechen wurde anhand von drei Komponenten beurteilt, das sind zum einen der Tumordurchmesser und die Tumorulzeration. Die wurden vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Diese haben wir auch dargestellt. 37 der 38 Patienten haben aufgrund dessen ein objektives Ansprechen bewertet bekommen. Die dritte Komponente ist die neue Läsion. Wann immer eine neue Läsion aufgetreten ist, wurde diese auch als Progressive Disease bewertet. Das heißt, die Daten, die wir vorgelegt haben, sind nur Daten eines objektiven Ansprechens. Es gibt keinen Patienten, der eine neue Läsion entwickelt hat und trotzdem objektives klinisches Ansprechen hatte.

Herr Müller: In dieser individualisierten Therapie, bei der es um eine palliative Behandlung geht, war es dem Unterausschuss wichtig, beurteilen zu können, wie der Ausgangspunkt des einzelnen Patienten war, also wie groß die Läsion war und auf welchem Faktum dieser Endpunkt beruhte. Es ist ein Unterschied, ob ich eine neue Läsion habe, die auch unter 5 mm sein kann, oder ob ich zum Beispiel von einem Ausmaß, das Frau Grell nannte, von 10 cm x 10 cm auf 8 cm x 8 cm komme. Diese Daten brauchen wir, gerade wenn Sie argumentieren, dass wir uns in einer quasi Orphan-Indikation befinden. Wir gehen als Unterausschuss dann schon davon weg, dass wir einen Vergleich wollen. Wir sind im ersten Beschluss schon darauf eingegangen, dass wir uns auf einer einarmigen Studie bewegen. Um aber eine einarmige Studie bewerten zu können, müssen wir das Ausmaß der Effekte kennen. Wenn Sie das nicht darstellen, dann ist die Patientenrelevanz, über die wir hier reden, schwer zu fassen. Es ist ein Unterschied, ob der Progress auf einer neuen Läsion beruht, ob der Progress oder die

Läsion auf einem mäßigen Rückgang beruht oder ob ich für den Patienten ganz relevante Effekte habe. Das kann ich nur beurteilen, wenn ich das in einem Verlauf auch sehe. Wir haben in den Tragenden Gründen sehr deutlich gemacht, dass wir das sehen wollen – was offensichtlich, so verstehe ich die Diskussion, jetzt noch nicht da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Herr Müller, verstehe ich Sie recht: Was Ihnen an Tabelle 3 unserer Stellungnahme fehlt, ist ein patientenindividuelles Listing? Dort sind auf jeden Fall datenrechtliche Belange zu klären. Das, was wir tun können, ist, noch einmal zurückzugehen und in Bezug auf das von Herrn Kaiser für das IRC Geforderte zu prüfen, was machbar ist. Wir kommen an die Grenzen dessen, was innerhalb des Datensatzes möglich ist. Wir werden das prüfen und im Nachgang dem G-BA übermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gerade ist noch einmal suggeriert worden, als ob jede durch Tumorgößenveränderung festgestellte Response vom G-BA als relevant anerkannt wurde. Das ist angesichts der Tragenden Gründe nicht korrekt. Der G-BA beschreibt, aufgrund der Operationalisierung kann das auch durch eine 30-prozentige Abnahme der Teilkomponente gewesen sein, und dann ist die Relevanz nicht klar beurteilbar. Sprich: Genau darum geht es. Es kann auch eine 30-prozentige Abnahme der Tumorgöße mehr oder weniger relevant sein. Es hängt nämlich auch davon ab, welche Ausgangsgröße Sie haben. Sie haben hier nämlich auch relativ kleine Tumoren, von 1 cm Größe, eingeschlossen. Das ist die Untergrenze, übrigens kleiner als in der Studie Horn. Das heißt, es bleibt für eine Beurteilung der Relevanz nichts anderes übrig, zu wissen, was die Ausgangslage war und was passiert ist. Ich bin mir, ehrlich gesagt, auch nicht sicher, ob das datenschutzrechtliche Argument hier zieht, insbesondere dann nicht, wenn Sie das auf Zielläsionsebene betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Isbary, bitte.

Herr Dr. Isbary (Roche): Ich habe noch einen kurzen Kommentar zu Herrn Müller. Es geht um die 5 mm. Irgendwo stoßen wir natürlich an die Grenze des Erfassbaren, sowohl bei der Bildgebung als auch vom klinischen Arzt. Eine 5 mm große Läsion, wenn man eine Ganzkörperinspektion durchführt, muss man auch erst einmal in einem Frühstadium erkennen können. – Das zum einen.

In Tabelle 3 haben wir eine Liste dargestellt. Man sieht daran, dass bei 12 Patienten die Ulzeration komplett weggegangen ist, dass bei 32 der Patienten eine 30-prozentige Größenreduktion stattgefunden hat. Aus diesem Grund verstehen wir nicht: Wir haben dargestellt, dass es bei 37 von 38 Patienten aufgrund dieser zwei Dimensionen zu einem objektiven Ansprechen gekommen ist. Diese Rate des objektiven Ansprechens wird in anderen Studien bestätigt, die anders operationalisiert werden. Sie zeigen alle den gleichen Trend. Zusätzlich haben wir über die Tragenden Gründe hinaus ein 30-Monats-Update der ERIVANCE-Studie nachgeliefert. Wir sehen, dass die Duration of Response deutlich länger anhält, als wir es 2013 wussten. Wir haben mit der STEVIE-Studie ausführliche Sicherheitsinformationen zusätzlich erlangt. Diese sind auch von der EMA akzeptiert worden. Zusätzlich haben wir zwei Interimsanalysen von drei nicht interventionellen Studien nachgeliefert. Sie zeigen alle den gleichen Trend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, ergänzend.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Müller, es ist wirklich nur eine Verständnisfrage. Wir haben die Tabelle so aufgebaut, dass in den Spalten Kategorien von Veränderungen von Baseline zu späterem Studienstart für die äußeren Tumormaße stehen. In den Zeilen finden Sie die Veränderungen der Ulzeration. Kommt Ihre Besorgnis daher, dass Sie andere Grenzen für die Kategorisierung hätten, oder stört Sie die Kategorisierung? Wir haben es tatsächlich im besten Glauben so noch einmal aufgearbeitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kann ich noch etwas dazu sagen. Sie haben hier keine Ausgangsmaße drin. Es ist völlig unklar, was die Ausgangsmaße sind. Es ist nicht nachzuvollziehen. Der zweite Punkt ist: Sie sprechen bei 7 von 38 Patienten – noch einmal, wir befinden uns hier in der falschen Operationalisierung der Objective Response Rate, das ist nicht der primäre Endpunkt – von neuen oder fortbestehenden Ulzerationen und sprechen trotzdem von einem Overall Response. Sechs Patienten haben eine fortbestehende Ulzeration, einer hat eine neue Ulzeration. Sie sprechen trotzdem von einem Overall Response.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Das kann ja eine partielle Remission sein. Genau deswegen haben wir das so dargestellt: weil die einzelnen Parameter sich gegenläufig entwickeln können. Die Bildgebung und die Histologie, alle Parameter kommen hinzu. Nochmals: Es ist ein Summenscore. Der Summenscore macht klinisch Sinn. Er ist von einem klinischen Board zu beurteilen.

Herr Müller, auf Ihren Punkt: Wir werden noch einmal zurückgehen und uns bemühen, auf Einzeldaten diese metrischen Komponenten aufzunehmen. Die sind in den einzelnen Fragebögen nicht alle zu 100 Prozent durchdokumentiert. Das wird zu prüfen sein. Bei einem Gorlin-Goltz-Syndrom ist die Schwierigkeit, dass, wenn Sie viele Läsionen haben, alle etwas zurückgehen, eine geht von 5 cm auf 4 cm zurück, eine geht von 5 cm auf 2 cm zurück, bei anderen sind nicht alle oder nicht alle Teilkomponenten gemessen. Wir kommen schlicht an die Grenzen dessen, was innerhalb dieses Datensatzes erfassbar ist. Wir werden uns noch einmal bemühen und versuchen, eine entsprechende Individualliste hinterherzuschicken unter Berücksichtigung des Ausgangspunktes. Wenn es mehrere Ausgangspunkte gibt, was bei einigen Patienten der Fall ist, weil verschiedene Läsionen auftreten, dann ist es auch sehr schwierig, wie damit umzugehen ist. Das ist der Hintergrund dieses Datensatzes für die aus meiner Sicht Orphan Indication, bei der wir 100 Patienten in Deutschland therapieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Garbe.

Herr Prof. Dr. Garbe (ADO): Die Frage ist: Gibt es Tumorrückbildung unter der Behandlung mit Vismodegib? Hier liegen natürlich mehr Daten vor, als herangezogen worden sind. Auf dem ASCO-Kongress, der American Society of Clinical Oncology, Anfang Juli wurden die Ergebnisse der STEVIE-Studie, die hier schon mehrfach genannt worden ist, vorgestellt. Darin sind 1.215 Patienten in insgesamt mehr als 40 Ländern eingebracht worden. Ganz eindeutig ist: Es gibt 33 Prozent komplette Rückbildungen – komplette Rückbildungen kann man eigentlich nicht irgendwie in Zweifel ziehen – bei den Patienten mit locally advanced BCC. Das heißt, es gibt harte Daten, objektive komplette Rückbildungen unter dieser Therapie. Das wird durch weitere 35 Prozent partielle Remission ergänzt. Damit liegt die Gesamtremissionsrate bei 68 Prozent. Das ist jetzt keine kleine Gruppe, die ausgewertet worden ist, sondern es sind mehr als 1.200 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre die Frage gewesen, die wir gerne beantwortet gehabt hätten, bezogen auf einen Ausgangspunkt. Wenn man uns gesagt hätte: Ausgangspunkt war A, End-

punkt ist B, und damit hat man eine Reduktion von x Prozent oder hat eben eine Komplettremission. Das ist der Punkt, um den wir uns jetzt schon seit gefühlt vier Stunden drehen. – Herr Isbary, bitte.

Herr Dr. Isbary (Roche): Nur zwei kurze Kommentare zum Verständnis. Für die Complete Response war es natürlich notwendig, dass im histologischen Befund keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind.

Ganz kurz zu Herrn Kaiser: Er hat den einen Patienten mit der fraglich neu aufgetretenen Ulzeration angesprochen. Das war ein Patient, der bei der Fotodokumentation bei Baseline ganz klar eine Ulzeration gehabt hat. Das Independent Review Facility hat das auch so angegeben. Allerdings hatte der Prüfarzt im eCRF nichts angegeben. Darum wurde hier der konservative Approach gemacht und gesagt, das war nicht vorhanden, was die Fotodokumentation belegt hat. Aber auch bei diesem Patienten hat der Tumor hervorragend angesprochen, und auch in der Histologie waren keine Nachweise vom Basalzellkarzinom mehr festzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild, bitte.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich bin über die Diskussion etwas überrascht. Ich verstehe die formalen Anforderungen, die Sie stellen, denen sich der Hersteller zu stellen hat, bei denen ich als Kliniker nicht primär involviert bin. Wir haben aber eine extreme Konsistenz von Daten, an mittlerweile 1.500 Patienten, die weltweit behandelt worden sind, aus Phase I, publiziert 2010 im *New England Journal of Medicine*, bis hin zur STEVIE-Studie mit 1.200 Patienten aus 40 Ländern, auch vielen Zentren aus Deutschland, dass man schon davon ausgehen kann, dass sie uns etwas von der Realität darstellt. Ich muss Ihnen ganz ehrlich sagen: Wenn die Frage der Remissionskriterien so entscheidend ist, würde ich als Kliniker, unabhängig von einem Board wie dem G-BA oder dem IQWiG, sagen, es liegen überragende und übereinstimmende Ergebnisse vor, dass wir hier eine hohe Zahl von klinischen Remissionen haben, nehmen wir an, bei der Hälfte der Patienten, einem Mittel zwischen Independent Review Board und dem Kliniker, der die Remission beurteilt. Das ist etwas, was mich, ehrlich gesagt, überhaupt nicht an der Wirksamkeit der Substanz zweifeln lässt. Die anderen Forderungen, wie die individualisierte Darstellung der einzelnen Patienten aus der Zulassungsstudie, sind sicherlich ein anderes Thema. Das ist eine Aufgabe, die dem Hersteller gegeben werden kann. Aber es wird an der Gesamtbeurteilung der Substanz aus meiner Sicht damit überhaupt nichts ändern. Ich glaube auch nicht, dass die neuen Daten in irgendeiner Art und Weise zur Entscheidungsfindung wirklich substantiell beitragen würden, denn die Responsekriterien machen die Wirksamkeit dieser Substanz nicht aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage. Sie haben vorhin das Gorlin-Goltz-Syndrom erwähnt. Können Sie zu diesen Patientengruppen noch etwas Spezifisches sagen? Unterscheiden die sich irgendwie in den Daten und in Bezug auf die Wirksamkeit? Gibt es da irgendetwas?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Die unterscheiden sich substantiell. Gorlin-Goltz-Patienten wurden aus der Zulassungsstudie nicht ausgeschlossen, wenn sie die Kriterien für ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom erfüllten. Das heißt, das Board musste sagen, das ist ein Patient, der nicht operabel ist. Der Hersteller hat eine zweite Studie, ebenfalls im *New England Journal of Medicine*, nur zu Gorlin-Goltz-Patienten publiziert. Ich glaube, es waren 40 Patienten aus den USA eingeschlossen. Auch hier zeigt sich ein Rückgang von über 80 Prozent der Basalzellkarzinome unter der Therapie, natürlich auch komplette Rückgänge. Ich persönlich habe drei Patienten mit einem Gorlin-Goltz-

Syndrom behandelt. Es ist eine genetisch bedingte Erkrankung, bei der bereits im Kindes- und Jugendalter Basalzellkarzinome entstehen, was auch mit einigen Knochenanomalien einhergeht. Es bestehen genetisch bedingte Assoziationen zu Basalzellkarzinomen. Die drei Patienten, die ich bis zum heutigen Zeitpunkt betreue, haben alle über 1.200 Exzisionen von Basalzellkarzinomen hinter sich. Das ist die typische Karriere eines solchen Patienten. Die Substanz Vismodegib ist nicht für das Kindes- und Jugendalter zugelassen, sodass diese Patienten nicht behandelt wurden, erst im Alter über 18 Jahren. Gerade für diese Gruppe – das hat sich in der deutschen Selbsthilfegruppe für Gorlin-Goltz-Patienten sehr schnell herumgesprochen – ist natürlich eine systemisch wirksame Substanz in Form einer Kapsel ein wirklicher Fortschritt im Vergleich zu seriellen Exzisionen. Die Arbeit aus dem *New England Journal of Medicine* sagt, dass im Schnitt bei den Patienten 25 Basalzellkarzinome pro Jahr neu aufgetreten sind und der Wachstumsdruck und vor allem der Leidensdruck natürlich erheblich sind. Es wird häufig innerhalb der Familien vererbt, sodass sie natürlich auch wissen, welcher Leidensdruck damit einhergehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Teupen? – Weitere Fragen? – Herr Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe eine Frage, die sich auf den Themenkomplex der Patienten mit genetisch bedingtem multiplem Basalzellkarzinom bezieht. Sehe ich es richtig, dass auch die am Anfang diskutierte photodynamische Therapie für solche Patienten keine Therapieoption darstellt?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Das ist wirklich ein ganz wichtiger Punkt. Die photodynamische Therapie gilt für oberflächliche Basalzellkarzinome. Es gibt nur einen zugelassenen Lichtsensibilisator, das ist Metvix-Creme mit einer zugelassenen Lichtquelle, einer Rotlichtquelle. Sie können sich vorstellen, wie schwierig es ist, wenn so viele Basalzellkarzinome in verschiedenen Lokalisationen auftreten, die photodynamische Therapie anzuwenden, zumal es eine IGeL-Leistung ist, also nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen bezahlt. Dennoch ist das eine Option, wenn die Basalzellkarzinome oberflächlich sind. In der Routine bei der photodynamischen Therapie entnimmt man eine Probe, um erst einmal die Diagnose zu sichern und vor allem die Tiefenmessung zu machen. In der deutschen Leitlinie steht, die Tiefenausdehnung soll gemessen werden. Alle Basalzellkarzinome, die tiefer als 1,5 mm nach unten eindringen – wir reden hier von vertikalem, nicht von horizontalem Wachstum – sind keine Kandidaten mehr für photodynamische Therapie, weil die Lichtquelle, das Rotlicht, nicht tief genug eindringt, um hier eine antitumorale Wirksamkeit zu erzeugen. Prinzipiell haben Sie Recht. Sie kommt dafür infrage, aber nicht als zugelassene Option im Rahmen der gesetzlichen Krankenkassen und nur für die dünnen Läsionen, nicht für die knotigen. Das heißt, für die Patienten, die knotige Basalzellkarzinome entwickeln, kommt es ohnehin nicht in Betracht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine Fragen? – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Vielen Dank für die Diskussion. Ich fasse aus unserer Sicht die wichtigsten Argumente zusammen. Wir hatten die Diskussion über die IRC vs. Investigator. Es ist uns wichtig, noch einmal klarzustellen: Die IRCs haben die Patienten nicht gesehen. Bei der Beurteilung der Reponse seitens der IRCs müssen sie sich zum einen an den Bildern bzw. an den Angaben innerhalb des Clinical Record Files, also der klinischen Dokumentation, orientieren. Dieses Faktum ist zu berücksichtigen, wenn man auf die IRCs eingeht.

Das zweite wichtige Argument. Herr Hecken, Sie haben um Baseline-Daten und darum gebeten, wie es sich entwickelt. Das ist für die wichtigste Dokumentation, die führende Bilddokumentation, durchgeführt. Das ist die Arbeit von Dreno et al., in der ein Ausgangspunkt ist, der Baseline Severity Index,

und ein Clinical Benefit Index, die dann in der Tabelle 4 übereinandergelegt werden und die Korrelation zwischen Baseline und bildgebendem Effekt – wir haben es mit Fotos zu tun – geprüft wird. Von daher sind wir dieser Aufforderung nachgekommen. Wir werden versuchen, im Nachgang dies noch für Ulzerationen und Tumormaße durchzuführen. Nochmals: Das ist herausfordernd zum Beispiel bei Patienten mit mehreren Läsionen. Das hat eine eingeschränkte Aussagekraft. Wir werden uns bemühen, das in kurzer Frist noch nachzureichen.

Zum Dritten möchten wir auf die Tragenden Gründe verweisen, wo die Befristung begründet ist mit den gegenüber den Zulassungsbehörden zu erbringenden Nachweisen hinsichtlich Wirksamkeit usw., bezüglich der Aktualisierung der gepoolten Sicherheitsdaten sowie der finalen Analyse der Pivotalstudie und der Follow-up-Studie, der STEVIE-Studie. Diese Daten haben wir aus unserer Sicht umfangreich nachgereicht und haben somit die Auflagen der Befristung erfüllt. Dies ist unsere Sicht und Position. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dann werden wir das jetzt auszuwerten und zu gewichten haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.19 Uhr