

# 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 13. Januar 2014  
von 11.40 Uhr bis 13.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Knoerzer  
Herr Prof. Dr. Ruof  
Frau Dr. Scherer  
Frau Dr. Paetzold

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Hauschild  
Herr Prof. Dr. Schadendorf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Pistner

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Ganz herzlich willkommen zur Anhörung Vismodegib, Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass Sie etwas länger warten mussten. Aber wir hatten zuvor noch eine Anhörung, die sich in Details sehr spannend dargestellt hat. Dann ist das zeitlich nie so genau kalkulierbar. Gegenstand des heutigen Anhörungstermins und des vorangegangenen Stellungnahmeverfahrens war eine Dossierbewertung des IQWiG, das der einen Gruppe keinen Zusatznutzen attestieren konnte, weil hier eben schlechte bzw. nicht verwertbare Daten vom IQWiG gesehen wurden, und das für die zweite Gruppe einen geringen oder nicht qualifizierbaren Zusatznutzen sieht. Der entscheidende Punkt, den wir heute sicherlich intensiv diskutieren müssen, ist die Frage der Patientenrelevanz der Effekte, die hier zutage getreten sind.

Wir haben als Stellungnehmer Roche Pharma, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, dann Novartis Pharma und medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate sowie den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Heute zur Anhörung gekommen sind Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Scherer und Frau Dr. Paetzold für Roche Pharma AG, Herr Professor Hauschild und Herr Prof. Schadendorf für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Herr Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – er war eben ja auch schon dabei –, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch für den vfa, die eben auch schon dabei waren, und Herr Professor Pistner für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Mein Vorschlag wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer zunächst kurz noch einmal darstellt, was aus seiner Sicht die wesentlichen Anmerkungen zur Dossierbewertung durch das IQWiG sind. Bitte lesen Sie nicht noch einmal alles vor. Das kennen wir ja schon; das ist allgemein bekannt.

Der guten Ordnung halber weise ich auch an dieser Stelle noch einmal darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb nennen Sie bitte immer Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, die oder das Sie vertreten.

Wir werden dann sehen, ob nach dem einleitenden Statement konkrete Fragestellungen aus dem Auditorium kommen. – Herr Professor Ruof, Sie fangen an, wenn ich das richtig sehe. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. – Verehrter Herr Hecken! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit haben, ein neues innovatives Produkt aus unserer Forschungspipeline im Bereich Onkologie vorzustellen. Es handelt sich um Vismodegib, mit Handelsnamen Erivedge<sup>®</sup>, das für die Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms indiziert ist.

Ich darf kurz die Kollegen vorstellen: Mit mir zusammen hier ist Frau Dr. Paetzold, die als Dermato-Onkologin mit dem Krankheitsbild vertraut ist, bei uns im Hause die Medizin im Bereich Dermato-Onkologie vertritt und an der Uniklinik Frankfurt als Oberärztin auch direkte praktische Erfahrungen mit dem Produkt sammeln konnte. Daneben sitzt Frau Dr. Scherer, von Hause aus auch Ärztin, die für den Bereich Market Access im Bereich der Onkologie zuständig ist und damit das Dossier im Detail kennt. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer, der im Hause für die Statistik und Epidemiolo-

gie zuständig ist und entsprechend das Dossier und die Hintergründe kennt. Mein Name ist Ruof. Ich bin von Hause aus Arzt, habe mich an der Medizinischen Hochschule Hannover mit gesundheitsökonomischen Fragen befasst und leite jetzt bei Roche die Abteilung Market Access.

Bevor ich auf die Überlegungen zu Vismodegib im Kontext Zusatznutzen eingehe, würde ich Frau Dr. Paetzold bitten, kurz das Produkt und das Krankheitsgebiet darzustellen. Danach würde ich gern aus unserer Sicht unsere Einschätzung zum Zusatznutzen des Produktes darstellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Frau Paetzold, bitte.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Vielen Dank. – Einen guten Morgen bzw. guten Tag, Herr Hecken und lieber G-BA! Mit Vismodegib steht seit Sommer 2013 die erste Therapie für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Verfügung. Das fortgeschrittene Basalzellkarzinom stellt das extrem vorangeschrittene Stadium des Basalzellkarzinoms, des häufigsten Tumors des Menschen, dar. Es umfasst einerseits das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom und andererseits das metastasierte Basalzellkarzinom und ist aufgrund einiger Besonderheiten als eigene Krankheitsentität aufzufassen. Wir gehen bei diesem bösartigen Hauttumor von einer Häufigkeit von zwei auf 100.000 aus. Sprich: Es zeigt sich eine Häufigkeit von weit unter fünf zu 10.000, wobei die Evidenzgenerierung mit einigen Unsicherheiten behaftet ist.

Im Folgenden möchte ich Ihnen zunächst das Krankheitsbild skizzieren, um das es heute gehen wird. Ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ist ein Basalzellkarzinom, welches inoperabel ist. Das bedeutet, es besteht ein Zustand nach mehrfachen Rezidiven bzw. nach multiplen Voroperationen, eine Heilung ist durch Resektion unwahrscheinlich, eine Operation würde zu starker Deformierung oder zu einer ausgeprägten Morbidität führen, und es ist nicht bestrahlbar. Das heißt, dass die Radiotherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet wäre. Es wächst infiltrierend in Unterhautfettgewebe, in das Bindegewebe, die Muskulatur, den Knorpel und den Knochen vor und kennt keine anatomischen Grenzen. Mit zunehmender Ausdehnung zerstört es zunehmend wichtige anatomische Strukturen und kann dadurch zu Behinderungen führen. So können etwa Nase, Ohr oder das Augenlicht durch den Tumor zerstört werden. Durch kontinuierliches Vorwachsen in tieferes Gewebe kann das lokale Tumorgeschehen zur lebensbedrohlichen Erkrankung werden. Meist zeigen lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome eine flächige Ulzeration. Diese chronischen Tumorzellen nassen und werden von Bakterien besiedelt, was zu einem unangenehmen Geruch des Tumors führt, andererseits jedoch auch die Gefahr einer systemischen Infektion birgt. Diese Tumoren sind bedingt durch die bevorzugte Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich sowohl visuell als auch olfaktorisch für den Patienten und seine Umwelt unmittelbar wahrnehmbar. Ein betroffener Patient ist maximal psychosozial belastet.

Das metastasierte Basalzellkarzinom ist eine extreme Rarität. Bis vor kurzem war die Lehrmeinung, dass ein Basalzellkarzinom generell nicht metastasiert. Dementsprechend rar ist die Datenlage in der Fachliteratur. Das metastasierte Basalzellkarzinom ist definiert als Basalzellkarzinom, welches sich zusätzlich zur Haut in andere Körperregionen, sprich Lymphknoten, Lunge, Knochen oder andere innere Organe, die Leber zum Beispiel, ausgebreitet hat, und die Metastasierung ist gesichert, wenn der histologische Nachweis von Basalzellkarzinomen in der Metastase gelingt.

Für die betroffenen Patienten gab es bislang keine zugelassene Therapie und keinen Therapiestandard. Die interdisziplinär getroffene Therapieentscheidung war immer eine individuelle, wohlwissend, dass keine Therapie zu einer längerfristigen Verkleinerung oder zum Verschwinden des Tumors hätte führen können. Bis zur ERIVANCE-Studie war keine einzige klinische Studie für dieses Erkrankungsbild durchgeführt worden. Eine desolate Situation. Für diese wenigen schwer betroffenen Patienten

besteht ohne Frage ein großer therapeutischer Bedarf, ein großer Unmet Medical Need. Mit unserem Value-Dossier reichen wir zusätzlich zur ERIVANCE-Studie die Daten eines historischen Vergleiches ein. Mit dieser externen Kontrolle erhöht sich der Evidenzgrad, sodass wir die Nutzenkategorie „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ vorschlagen.

Vismodegib hat bereits in der Phase-I-Dosisfindungsstudie, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, mit einer Ansprechrate von 50 Prozent im metastasierten Basalzellkarzinom und 60 Prozent im lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eine überzeugende Wirkung gezeigt. Darauf basierend wurde für Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom die Phase-II-Studie ERIVANCE konzipiert. Die ERIVANCE-Studie ist eine einarmige Zweikohortenstudie, welche 71 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom eingeschlossen hat. Hier zeigen sich Ansprechraten von 30 Prozent bei metastasierten Patienten und 43 Prozent bei lokal fortgeschrittenen Patienten, beurteilt durch ein unabhängiges Board. Die ERIVANCE-Studie ist somit die erste Studie überhaupt in der Indikation fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und zeigt einen hochwirksamen Effekt auf die Erkrankung.

Auf Basis dieser Studiendaten erfolgte im Juli 2013 die Zulassung in Europa. Mit Vismodegib steht nun das erste zugelassene Medikament in der Therapie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zur Verfügung. Es blockiert den entscheidenden wachstumstreibenden Signalweg und führt damit zum Wachstumsstopp und nachfolgend zur Schrumpfung des Tumors. Zumeist ist bereits nach vier Wochen Therapie ein deutlicher Rückgang der Tumormasse zu verzeichnen. Der Patient kann das Tumorsprechen an der Haut direkt sehen und fühlen, und dies ist maßgeblich für den Patienten. Der Tumordurchmesser und die Ulzeration verkleinern sich. Die damit einhergehenden Symptome gehen zurück. In der ERIVANCE-Studie werden diese Parameter zusammen mit den RECIST-Kriterien zu einem Endpunkt, einem Composite Endpoint, zusammengeführt. Jedes einzelne Kriterium sowie deren Kombination sehen wir als patientenrelevant an. Die meisten Patienten entwickeln unter der Therapie ein substanzklassenspezifisches Nebenwirkungsspektrum. Die Nebenwirkungen sind mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung leicht diagnostizierbar, sie sind therapierbar und darüber hinaus reversibel. Das Gros der Nebenwirkungen ist vom Schweregrad 1 oder 2.

In der Summe steht mit Vismodegib somit eine hochwirksame Therapie mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Verfügung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Paetzold. – Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich werde im Folgenden mit drei Aspekten versuchen, zu begründen, weshalb wir basierend auf einer intensiven auch internen Diskussion im Dossier zu der Einschätzung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für dieses Produkt gekommen sind.

Der erste Aspekt in diesem Kontext ist die Häufigkeit der Erkrankung. Bei dem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom handelt es sich um eine separate Krankheitsentität, die sehr selten auftritt. Die entsprechenden epidemiologischen Schätzungen in unserem Dossier wurden durch das IQWiG bestätigt. Es handelt sich um eine Häufigkeit von etwa 0,2 pro 10.000, das heißt, wir liegen deutlich unter dem Schätzwert für seltene Erkrankungen. Das ist der Grund, weshalb das Produkt in einzelnen Ländern wie Korea und Mexiko auch eine Zulassung im Bereich von Orphan Diseases hat. Wir schätzen, dass in Deutschland im Moment circa 100 Patienten mit dem Produkt behandelt werden. Wir liegen damit unterhalb der Untergrenze des Ranges, den wir im Dossier angegeben haben. Das einfach noch einmal zur plastischen Darstellung der Häufigkeit bzw. Seltenheit der Erkrankung.

In einer solchen Situation ist die Datenlage, die Evidenzlage zwangsläufig mit Unsicherheiten verbunden. Das IQWiG argumentiert in seiner Stellungnahme auf Seite 22 – ich zitiere –: „Die Ergebnissi-

cherheit hängt allein von der zugrunde liegenden Evidenz ab, nicht jedoch von der Häufigkeit der Erkrankung.“ Diese Position zeigt aus unserer Sicht die Herausforderung bei dem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom sehr deutlich auf. Ein Krankheitsbild mit dieser Seltenheit kann hinsichtlich Evidenzgenerierung nicht zu derselben Ergebnissicherheit führen wie ein Krankheitsbild, das sehr viel häufiger ist. In diesem Kontext einer durch die Epidemiologie bedingten zwangsläufigen Unsicherheit bei der Ergebnissicherheit haben wir uns in unserem Dossier für die Kategorie „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ entschieden, weil sie diese Situation aus unserer Sicht korrekt abbildet.

Dabei ist uns wichtig, darauf hinzuweisen, wie Frau Dr. Paetzold bereits gesagt hat, dass es sich bei der ERIVANCE-Studie um die erste Studie überhaupt zu diesem Krankheitsbild handelt. Das sollte unseres Erachtens gewürdigt werden. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung stellt die einarmige ERIVANCE-Studie durchaus eine angemessene Evidenzbasis in diesem Kontext dar.

Die zweite Besonderheit bei der Nutzenbewertung, die uns veranlasst hat, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für uns in Anspruch zu nehmen, ist die Tatsache, dass es keine therapeutisch angemessene gleichwertige Alternative gibt. Frau Paetzold hat bereits dargestellt, dass es weder ein zugelassenes noch ein in den Leitlinien empfohlenes Verfahren für dieses Krankheitsbild gibt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA im Juli 2012 hat der G-BA Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Uns wurde damit klar, dass wir, um das Dossier vorbereiten zu können, eine Effektivitätsannahme für die zweckmäßige Vergleichstherapie suchen müssen. Das haben wir auch im Beratungsgespräch intensiv erfragt und in der Literaturrecherche des G-BA entsprechend durchgeschaut. Dabei haben wir keinerlei Anhaltspunkt für eine Effektivität, also für eine positive Wirksamkeit der Vergleichstherapie gefunden. Aus diesem Grund haben wir unserem Vergleich im Dossier die Annahme zugrunde gelegt, dass die Vergleichstherapie eine Wirksamkeit von Null hat – aus unserer Sicht sogar eine durchaus konservative Annahme, aber diese liegt zunächst dem Dossier zugrunde. Das IQWiG anerkennt zwar die fehlende Evidenzbasis der zweckmäßigen Vergleichstherapie, argumentiert aber – ich zitiere wieder Seite 20 –: „Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme“, nämlich dass unter BSC keine Verbesserungen auftreten.

Unseres Erachtens zeigt sich auch hieran die Erkenntnisunsicherheit, mit der wir bei einem solchen Erkrankungsbild zwangsläufig rechnen müssen. Die Tatsache, dass weder in der Literatur, zum Beispiel in der Literaturrecherche des G-BA, noch bei den konsultierten Experten irgendein Hinweis auf eine Effektivität der Vergleichstherapie zu finden war, ist aus unserer Sicht eine in diesem Fall angemessene Annäherung an die fehlende Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht entspricht damit der Therapieeffekt, den wir in der ERIVANCE-Studie gesehen haben, dem tatsächlichen Therapieeffekt des Produktes. In Anerkennung der methodischen Schwierigkeiten eines solchen historischen Vergleiches haben wir uns wiederum für diese Kategorie „nicht quantifizierbarer Nutzen“ entschieden.

Die dritte und letzte Überlegung, die uns bei dem Vorschlag zum Zusatznutzen beeinflusst hat, bezieht sich auf das Ausmaß bzw. den Effekt des Patientennutzens. Trotz Zurückhaltung bezüglich des Endpunktes der Ansprechrate, also ORR, Overall Response Rate, erkennt das IQWiG an – ich zitiere Seite 18 –, dass „der äußerlich sichtbare Tumor sowie eine Ulzeration des Tumors eine Belastung für die betroffenen Patienten darstellen.“ Davon ausgehend würden wir an dieser Stelle gerne folgendermaßen argumentieren: Im IQWiG-Methodenpapier 4.1 ist ein dramatischer Effekt definiert. Der dramatische Effekt definiert sich folgendermaßen – es gibt drei Kriterien –:

Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr

des (quasi-)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden.

Wesentliche Charakteristika der Nutzenbewertung von Vismodegib entsprechen aus unserer Sicht dieser Definition. So ist erstens nahezu sicher vorhersagbar, dass es bei diesem Krankheitsbild keinen spontanen Remissionen oder Verbesserungen gibt. Zweitens stehen keine alternativen gleichwertigen Behandlungsoptionen zur Verfügung, und drittens liegt mit der ERIVANCE-Studie eine gut dokumentierte Serie von Patientinnen und Patienten vor, die zu circa 20 Prozent ein komplettes Ansprechen und zu circa 40 Prozent ein teilweises Ansprechen zeigen. In diesem Sinne ist das Ansprechen aus unserer Sicht durchaus als Umkehr des Krankheitsverlaufes zu betrachten.

Die enorme Relevanz dieses Therapiefortschritts wurde auch im entsprechenden Editorial des *New England Journal of Medicine* anerkannt. Dort heißt es:

It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care – the greatest advance in therapy yet seen for this disease.

Angesichts dieser drei Aspekte, also der Seltenheit der Erkrankung und der zwangsläufig damit verbundenen Limitierung der Evidenzbasis, dem De-facto-Fehlen einer angemessenen Vergleichstherapie und dem enormen, aus unserer Sicht durchaus dramatischen Therapiefortschritt, der mit Vismodegib einhergeht, sind wir zur Einschätzung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens gekommen und sind gespannt auf die jetzt folgende Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung. Ich frage jetzt mal in die Runde: Gibt es Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Sie haben gerade angedeutet, dass ein Basalzellkarzinom sehr häufig ist, allerdings das, an dem Sie jetzt hier arbeiten, extremst selten. Warum sind Sie nicht als Orphan Drug auf den Markt gegangen oder hier als angekommen? Oder ist zu überlegen, dass sich möglicherweise aus diesem zellulären Hedgehog-Signal-Fall noch andere Therapieoptionen ergeben, die dann weiter genutzt werden sollen?

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Um eine Anerkennung als Orphan Drug zu bekommen, um den Orphan-Drug-Status zu erhalten, müssen Sie zwei Bedingungen bei der EMA erfüllen. Die eine ist: Es darf keine therapeutische Alternative geben. – Das tut es. Die zweite ist: Es muss selten sein. Jetzt ist jede Entität für sich – das lokal fortgeschrittene und das metastasierte – selten oder super selten. Die Verwaltungsvorschrift bei der EMA sagt allerdings, dass sich die Seltenheit auf eine komplette Krankheitsentität bezieht, und da existiert eben nur das Basalzellkarzinom als Ganzes, in toto, und das ist eben nicht selten, sondern häufig. Deswegen haben wir keinen Orphan-Drug-Status beantragt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie haben den Status gar nicht beantragt? – Wir hatten uns gerade hier unterhalten, und ich habe gesagt: Wenn es wirklich um so kleine Subpopulationen geht, dann spricht ja einiges dafür. Aber da haben wir hier eben auch gesagt: ständige Praxis. Damit eben gerade diese willkürliche Auseinzelnung unterbleibt, bezogen auf einzelne Subgruppen, ist die EMA da relative restriktiv, also will eben die kompletten Krankheitsbilder haben. – Sie haben eine bedingte Zulassung?

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist richtig. Okay. – Dann haben wir als nächstes Herrn Kaiser und dann hatte ich Herrn Ermisch vorgesehen. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Zunächst vielen Dank für die Ausführungen. Ich möchte zunächst auf zwei Punkte eingehen. Der erste Punkt betrifft Ihre allgemeinen Aussagen zur Ergebnissicherheit und zur hiesigen Fallgestaltung bei einer selteneren Erkrankung. Wie Sie richtig zitiert haben, haben wir angegeben, dass die Ergebnissicherheit eben nicht von der Häufigkeit der Erkrankung abhängt, sondern von den Daten. Das ist erst einmal grundsätzlich so. Was das dann für die konkrete Entscheidung bedeutet, ob man in bestimmten Situationen vonseiten des G-BA eine bestimmte Ergebnissicherheit akzeptiert, ist wieder eine andere Frage. Aber unsere Aufgabe ist es, die Ergebnissicherheit zu beschreiben. Und aus unserer Sicht ergibt sich aus den von Ihnen vorgelegten Daten kein Hinweis, kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Sie haben eben damit argumentiert, dass wir hier eine sehr seltene Erkrankung haben und dass man das auch berücksichtigen sollte. Wenn Sie eine Fallzahlplanung machen und Sie den von Ihnen postulierten Effekt zugrunde legen würden, sogar noch ein wenig geringer gerechnet und sogar noch ein bisschen größer in der Vergleichsgruppe – nehmen wir mal an, 40 Prozent vs. 10 Prozent; Sie haben also den Response von 40 Prozent unter Vismodegib und 10 Prozent unter der Vergleichstherapie –, dann brauchen Sie 24, zwei Mal zwölf, Patienten. Es besteht also überhaupt kein Grund, in dieser Situation bei dem von Ihnen postulierten Effekt keine randomisierte Studie durchzuführen. Sie haben in diese Studie knapp 150 Patienten eingeschlossen. Sie hätten hier viel kleinere Effekte beobachten können, wenn es diesen Effekt tatsächlich gibt. Das heißt also, in der Konstellation hier gibt es überhaupt keinen Grund, zu sagen, man habe keine Studie durchführen können, die tatsächlich eine Ergebnissicherheit zeigen könne.

Zum Thema Spontanremission. Sie legen in Ihrem Dossier im Grunde genommen ja das Gegenteil dar. Sie identifizieren Publikationen, die Veränderungen, Remissionen, Regressionen beschreiben. An einer Stelle der von Ihnen zitierten Fallbeschreibungen wird gesagt: Bei kleinerem Basalzellkarzinom – klein bezieht sich hier auf unter 5 cm; bei Ihnen war der Einschluss ja ab 1 cm – sind Berichte von spontanen Regressionen üblich. Und es werden hier acht spontane Regressionen – – Ich sehe schon, dass sich da eine gewisse Unruhe zeigt. Aber Sie haben ja die Literatur vorgelegt. Wir reden von Evidenz. Da kann man sich ja die Zitate anschauen, die hier genannt wurden. In Ihren eigenen Unterlagen sind solche Regressionen beschrieben worden. Das heißt, es gibt ganz offensichtlich solche Fallbeschreibungen. Ihre Grundannahme von 0 Prozent mag sich auf eine Spontanremission nach Ihrer Definition beziehen, aber Sie müssen selbstverständlich natürlich die Grundannahme von 0 Prozent auf den Endpunkt beziehen, den Sie auch untersucht haben, also auf die objektive Response-Rate. Und diese objektive Response-Rate umfasst auch die Möglichkeit, keinerlei klinisches Ansprechen zu haben, aber ein Ansprechen nach RECIST-Kriterien. Das ist für Sie auch ein Ansprechen.

Das heißt also, Sie haben hier verschiedenste Konstellationen – das ist ja in Ihrer Tabelle auch im Dossier dargelegt – wo man auf der einen Seite sagen kann, Sie selber haben Spontanregressionen in Ihrem Dossier beschrieben, und zum anderen: Was Sie als Spontanremission bezeichnen, hat nichts damit zu tun, was Sie eigentlich in Ihrer Studie beobachten. Sie müssen aber natürlich den Vergleich mit dem richtigen Endpunkt machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Das waren jetzt eine ganze Menge Punkte. Ich fange mit dem einfachsten an, mit der Ergebnissicherheit. Da sind wir sicher beieinander. Die Ergebnissicherheit ist, wie sie ist, und man wird sie halt in unterschiedlich großen Populationen unterschiedlich bewerten.



Was die Fallzahl angeht, möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns jetzt – Sie haben gesagt: 40 vs. 10 – nicht vergleichen gegen einen wahrscheinlichen Wert, sondern einen, den man im technischen Sprech als einen wahren Wert bezeichnen würde. Wir sagen, es gibt überhaupt keine Spontanremission. Ich komme gleich noch einmal auf den medizinischen Teil zurück. Insofern haben wir jetzt versucht zu sagen: Es gibt einen wahren Wert, das ist nämlich: keinerlei Spontanremissionen. Das ist State of the Art. Dann sind wir mittels eines historischen Vergleichs vorgegangen, indem wir gesagt haben: Lässt sich diese Hypothese irgendwie falsifizieren? – Aus unserer Sicht: Nein. Und dann geht es uns in erster Linie darum, dass wir den Effekt von Vismodegib möglichst gut schätzen. Dabei ist es natürlich – ich sage es jetzt einmal so – clever, wenn man möglichst viele Patienten unter Vismodegib hat, weil dann die Unsicherheit, die um den Vismodegib-Effekt existiert, geringer wird.

Zu den Spontanremissionen möchte ich gerne, weil es eben keine statistische Frage, sondern eine medizinische Frage ist, ob es sie gibt oder nicht, an Frau Paetzold übergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Paetzold.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Vielen Dank. – Herr Kaiser, die Situation ist: Natürlich gibt es in der Literatur Berichte über Spontanremissionen, das heißt also teilweises oder komplettes Verschwinden eines Tumors, einer Tumorerkrankung oder von Metastasen ohne ein Zutun bzw. ohne eine spezielle Therapie. Das gilt für vielleicht oberflächliche Basalzellkarzinome. Dies gilt nicht für die Gruppe, die wir hier betrachten. Wir betrachten ja heute, wie wir eben auch in dieser Studie definiert haben, die Gruppe der fortgeschrittenen Basalzellkarzinome. Wenn wir uns die Publikationen dazu ansehen, stellen wir fest: Es gibt keine Publikation, in der im Bereich fortgeschrittenes Basalzellkarzinom eine Spontanremission aufgewiesen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht darf ich dazu noch eine Nachfrage stellen. Die ADO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt – und sie hatten ja, glaube ich, auch eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben; ich zitiere jetzt wörtlich –:

Die Mitglieder des derzeitigen ADO-Vorstandes haben in ihrer durchschnittlich 20-jährigen dermatologischen Laufbahn niemals eine Spontanremission eines fortgeschrittenen BCC beobachten können. Für uns würde die Beobachtung einer Spontanremission ein derart mitteilungswürdiges Ereignis darstellen, dass ein positiver Publikation Bias zugunsten von ~~---~~Spontanremissionen zu erwarten wäre.

Meine Frage also: Wie bekommen wir die Dinge zusammen? – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG):** Ich bin der derzeitige Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Ich habe Herrn Professor Hauschild mitgebracht, den vorangegangenen Präsidenten unserer Arbeitsgemeinschaft, die Teil der Deutschen Krebsgesellschaft ist. Wir vertreten die mehr als 500 Mitglieder dieser Arbeitsgemeinschaft, beschäftigen uns mit Weiterbildungsfragen, Patienteninformationen, Leitlinien und auch Therapiestudien.

Man muss sagen, dass das Basalzellkarzinom – und das haben wir hier thematisiert – die häufigste onkologische Erkrankung im dermatologischen Bereich ist, aber die hier besprochene Indikation eine absolute Rarität ist. Das heißt: Nicht operable, nicht zur Bestrahlung geeignete Basalzellkarzinome sind so extrem selten, dass ich initial eine Studie für kaum durchführbar gehalten habe, selbst in der Form, wie sie vor fünf oder sechs Jahren begonnen wurde.

Für die entsprechenden Patienten besteht also aus der Erfahrung heraus ein erheblicher therapeutischer Notstand, und Orphan Disease ist sicherlich der Begriff, der in diesem Kontext zu benutzen ist. Das heißt, diese Fälle, mit denen wir uns beschäftigen, sind in der Regel immer Fälle, die interdisziplinär

linär in entsprechenden Tumorboards zusammen mit den entsprechenden chirurgischen Disziplinen wie HNO, MKG und anderen Fachgesellschaften, auch den Strahlentherapeuten, zu besprechen sind, um für den Patienten die bestmögliche Therapieoption zu finden, was nicht immer leicht ist, weil oftmals die Therapieverläufe auch sehr langfristig sind und in einem Unterbereich Patienten mit einem genetischen Defekt, wie bei dem Gorlin-Goltz-Syndrom, sogar einen gewissen Eruptionsdruck haben, der aufgrund der genetischen Disposition nicht zu stoppen ist.

Das heißt, spontane Remission – das war auch eine Ihrer Bemerkungen eben, Herr Hecken – kommt in diesem Bereich nicht vor, sondern es ist eine chronisch progressiv verlaufende Erkrankung, die nicht dramatisch schnell, sondern über Jahre voranschreitet, aber zu Komplikationen führt, die eben mit der Lokalisation verbunden sind – überwiegend, wie gesagt, im Kopf-Hals-Bereich –, die mit bakterieller Superinfektion bis hin zur Sepsis kompliziert sein können oder durch Einbruch in die entsprechenden Organstrukturen – Nase, Auge, Knochenstrukturen, aber auch Blutgefäße – zur Lebensbedrohung führen können. Das sind seltene Fälle, und jeder von uns hat, wie Sie das aus unserer Stellungnahme ersehen haben, bevor diese Medikamentenentwicklung stattgefunden hat, vielleicht nur sehr wenige Fälle tatsächlich gesehen. Aber man muss klar sagen: Solche Fälle existieren, und wir haben einen großen Notstand.

Eine weitere Frage, die in dem Verfahren von Ihnen initial in Ihrem Statement angesprochen wurde, aber bisher in der Diskussion noch nicht aufgetaucht ist, ist die Patientenrelevanz einer derartigen Substanz, mit der, wie ich denke, Herr Hauschild und ich wahrscheinlich als Einzige überhaupt Erfahrungen haben. Der Punkt ist: Wie relevant ist das tatsächlich für unsere Patienten in einer derart desperaten Situation? – Das ist in der Tat relativ schwer zu quantifizieren. Ich habe aus dem Grund, dass Dermatologie ja ein sehr offenes Fach ist, einzelne Bilder mitgebracht, die ich einfach mal hochhalten will, weil das relativ plakativ ist – wahrscheinlich selbst in der Gruppe.

(Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG) hält Schaubilder „Vor Therapiestart“ und „Nach 9 Monaten unter Therapie“ hoch)

Man sieht eine Läsion auf der Stirn, die quasi innerhalb von neun Monaten völlig vernarbt abgeheilt ist. Das kann ich gleich auch einmal herumreichen, wenn Sie es wünschen. – Okay, ich reiche es herum.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Ich darf ganz kurz etwas dazu sagen – Herr Schadendorf hatte mich ja freundlicherweise schon eingeführt –, denn das ist eine Patientin von mir. Wir haben in Kiel sechs Patienten in die Studie eingebracht. Das war weltweit das zweitbeste Zentrum der Rekrutierung nach Phoenix/Arizona. Es waren drei deutsche Zentren beteiligt; wir beide waren mit zwei der drei Zentren vertreten. Die Patientin auf dem Schaubild ist 62 Jahre alt. Sie hat das Basalzellkarzinom zehn Jahre zuvor schon bemerkt, hat aber in den zehn Jahren keinen Arzt konsultiert, jedoch ihren Friseur bewegen, die Haare so zu pflegen und wachsen zu lassen, dass der Tumor überdeckt werden konnte. Aber als es permanent und nicht nur intermittierend aus dieser Läsion heraus blutete, hat sie einen Arzt konsultiert, der sie bei uns in der Uniklinik in Kiel vorgestellt hat. Wir haben Röntgenaufnahmen angefertigt; in denen zeigte sich, dass der Tumor in die frontale Stirnhöhle eingedrungen, das heißt, den Knochen durchbrochen hat. Das war der Ausgangsbefund, und dann gab es den Befund Monate nach der Therapie. Und ich glaube, es ist wirklich eindrucksvoll, das einmal zu zeigen, weil das diese seltenen Patienten sind, um die es geht.

Sie hatte Muskelkrämpfe – wir werden vielleicht noch über Nebenwirkungen reden – an beiden Unterschenkeln, die sie aufgrund des guten Therapieerfolges sehr gut toleriert hat. Sie hatte nie eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung. Außerdem verspürte sie einen metallischen Geschmack bei manchem Essen. Ansonsten hat sie keine relevanten Nebenwirkungen gehabt.

Noch anzufügen ist hier, dass die Patienten einen extrem hohen Leidensdruck haben, aber aus welchen Gründen auch immer – vielleicht sind es auch psychologische Gründe – häufig spät den Arzt aufsuchen oder misstdiagnostiziert worden sind. Es geht also wirklich um ganz seltene Patienten; wir rekrutieren vielleicht sechs in einem Jahr. Ich habe in 25 Jahren nur einen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom gesehen – auch in dem Jahr, als die Studie stattgefunden hat –, der nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte, weil er die Kriterien nicht erfüllt hat. Es geht also wirklich um Ausnahmefälle, die hier therapiert worden sind und bei all denen in einem Tumorboard interdisziplinär entschieden wurde, dass sie nicht operabel und nicht strahlentherapierbar sind. – Vielleicht das zur Erklärung.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG):** Ich habe noch ein zweites Beispiel, das ich gerne herumgeben würde. Es geht um eine weitere Patientin. Ich habe nur den CT-Schnitt mitgebracht, weil ich Ihnen die klinischen Bilder nicht zeigen wollte. Es ist aber selbst für einen radiologischen Laien wie mich als Dermatologen offensichtlich, dass hier ein großer Tumor im Augenbereich entstanden ist, der innerhalb von acht Monaten praktisch verschwunden ist. Die Patientin konnte dann wieder hell und dunkel sehen. Auch das ist für mich ein eindeutiger Patientennutzen, der entstanden ist, zusammen mit der Reduktion von Sepsisgefahr, Geruchsbelästigung und anderen Dingen, die damit einhergehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich habe jetzt mehrere Personen auf der Wortmeldeliste: Herrn Ermisch, Frau Eckhardt, Frau Grell, Herrn Professor Pistner und Herrn Kaiser. – Bitte schön, Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Wir sind jetzt relativ weit vorangekommen. Ich möchte trotzdem noch einmal kurz zum Einstieg zurückgehen. Mir geht es um die Frage des Orphans. Sie hatten ja ausgeführt, Frau Paetzold, es handele sich um eine separate Krankheitsentität. Offensichtlich ist es nicht so separat, wie es für den Orphanstatus notwendig wäre, sondern nur im Sinne von weiter fortgeschritten, aber trotzdem noch ein BCC, wie ein BCC sich eben entwickeln kann.

Meine andere Frage bezieht sich auf die Stellungnahme der ADO, in der ausgeführt wird, dass in der Postmarketingphase inzwischen Erfahrungen bei 200 Patienten gesammelt worden seien. Das wiederum habe ich nicht so ganz verstehen können vor dem Hintergrund, dass die Erkrankung ja so selten ist. Wo kommen denn diese 200 Patienten her? Sind denn dann mehr behandelt worden, als die Zulassung eigentlich umfasste, auch Patienten, die noch operabel gewesen wären, oder sind die 200 Patienten global, also nicht nur Erfahrung der deutschen Stellungnehmer?

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Zu dem Punkt der separaten Erkrankung innerhalb des gesamten BCC-Bildes. Wir haben ja die Situation, dass das Basalzellkarzinom noch nicht einmal einen eigenen ICD-Code hat, sondern praktisch mit dem spinözellulären Karzinom der Haut gemeinsam codiert wird, was per se schon ungünstig ist. Dann ist es so, wie Frau Scherer vorhin schon ausgeführt hat, dass wir aufgrund der Gegebenheiten, wie Orphan klassifiziert wird und wie die EMA Orphan klassifiziert, hier eben nicht einfach diesen Orphan-Status claimen können. Ein großer Teil der Patienten mit einem Basalzellkarzinom hat ein kleines, sehr leicht zu therapierendes Basalzellkarzinom. Nur ein kleiner Teil davon ist eben fortgeschritten. Das lässt sich aber rein strukturell nicht voneinander trennen. Wir sehen es so – ja, das ist korrekt –, dass es per se eigentlich eine eigene Entität wäre. Es verhält sich anders, aber es ist einfach als Orphan nicht abbildbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Ermisch? – Herr Hauschild noch ergänzend dazu, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Weil ich direkt angesprochen war – ich habe ja federführend die Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie geschrieben –, möchte ich noch etwas zu den 200 Patienten sagen. Das ist ja noch nicht beantwortet worden. Es handelt sich um eine Studie, die nach Zulassung in den USA aufgelegt worden ist, die europa- und weltweit durchgeführt wird in Ländern, in denen die Substanz noch nicht zugelassen war, und die in Deutschland eingestellt worden ist mit der Zulassung. Also, im Prinzip, wenn man so will, ein Early-Access-Programm, aber in diesem Sinne ist es eine wirkliche Studie. Sie heißt STEVIE und überprüft die Substanz hinsichtlich Sicherheit. Die Patientenauswertung anhand der erst 200 weltweit eingeschlossenen Patienten hat im Oktober auf dem Europäischen Onkologiekongress das letzte Update erfahren. Es ist gezeigt worden – und das ist wirklich interessant –, dass es nach der Phase-I-Studie, über die wir noch nicht gesprochen haben, mit 58 Prozent Remissionsrate und der ERIVANCE-Phase-II-Zulassungsstudie mit 58 Prozent Remission – im Independent Review aber herunterkorrigiert auf 40 Prozent – jetzt in dieser Studie bei dem gleichen Sicherheitsprofil wieder 58 Prozent Remission gibt. Also, sowohl Sicherheit als auch Effizienz der Substanz sind in allen drei Studien absolut identisch. Aber, wie gesagt, die Studie umfasst weltweit 200 Patienten, von denen keine 20 aus Deutschland stammten. Das relativiert wahrscheinlich wieder das Verhältnis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das die Frage, Herr Ermisch? – Dann habe ich Frau Eckhardt, Frau Grell, Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller.

**Frau Eckhardt:** Können Sie mir genau erläutern, wie sich Complete Response zusammensetzen konnte? Mir war das jetzt aus dem Modul nicht so ganz klar: klinisches Ansprechen, ein Ansprechen und dann RECIST-Ansprechen, kein Progressive Disease. Konnte das auch zum Complete Response führen? Vielleicht könnten Sie das einfach noch einmal ganz klar erläutern. Was muss erfüllt sein, um klinische Response zu erreichen?

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Wir haben ja zwei Kohorten, einmal die lokal fortgeschrittenen und einmal die metastasierten Basalzellkarzinome. Bei den metastasierten Basalzellkarzinomen ist RECIST angewendet worden, die ganz „normalen“ RECIST-Kriterien. Beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom ist es anders. Da wurde ein sogenannter zusammengesetzter Endpunkt benutzt. In diesem zusammengesetzten Endpunkt hat man einmal RECIST einfließen lassen und zum anderen die klinische Response. Die klinische Response, also die klinische Antwort, wiederum setzt sich zusammen aus erstens dem maximalen Tumordurchmesser, der anhand von standardisierten Fotografien auch vom unabhängigen Review Board beurteilt werden kann, zweitens aus der Ulzeration, das heißt der Tumorstunde, die beurteilt wird, und drittens aus der Darstellung von neuen Tumoreläsionen; denn das Basalzellkarzinom ist ein Tumor. Es gibt nur selten zwei unabhängig voneinander bestehende Magenkarzinome oder Lungentumore, aber beim Basalzellkarzinom ist es so, dass Sie zur gleichen Zeit oder im Verlaufe mitunter mehrere Tumoren bei Patienten beobachten können. Also: die offensichtliche Ausdehnung des Tumors gemessen in Zentimetern mittels standardisierter Fotografien, zweitens die Ulzeration, drittens Auftreten neuer Tumore. Das wird jeweils bewertet: beim Durchmesser komplettes oder partielles Ansprechen, ob der Tumor stabil oder progressiv ist, ob Ulzeration komplett weg, stabil oder progredient und neue Tumoreläsion – ja oder nein. Diese drei Teile zusammen ergeben diesen klinischen Endpunkt, und dieser wiederum kombiniert mit RECIST führt dann zum Gesamteil des Composite Endpoint und beschreibt das Ansprechen.

Zwischen kompletter Remission und partieller Remission wiederum wurde mittels Histologie unterschieden. Denn Sie haben sehen können, dass die Ulzeration zum Beispiel komplett zurückgegangen ist, komplette Reepithelisierung, „nur“ noch Narbengewebe sichtbar. Hier war bei Absenz von neuen

Läsionen ein Ansprechen gegeben. Ob es jetzt ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen war, das kam dann anhand der histologischen Beurteilung heraus. Vom Studienarzt wurden also mehrere Proben entnommen aus Arealen, die noch suspekt erschienen oder Narbengewebe waren, und diese Histologien wurden dann auch von einem unabhängigen Board untersucht. Dieses sagte dann, ob wir es mit einer histologisch kompletten Remission zu tun haben oder mit einer partiellen Remission, also mit dem Fall, dass noch Basalzellkarzinomgewebe residual vorhanden war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Eckhardt, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Eckhardt:** Erst einmal schon.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer ergänzend dazu, und dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Noch einen ergänzenden Satz. In Übereinstimmung mit den Forderungen der FDA sind nur Patienten, die entweder komplette oder partielle Remission hatten, als Responder gewertet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

(Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Entschuldigung, darf ich noch ein Wort dazu sagen?)

– Herr Hauschild, ausnahmsweise.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Vielen Dank. – Ich war an der Entwicklung dieses Endpunktes unmittelbar beteiligt. Ich war europäischer Studienleiter. Wir haben damals überlegt, wie wir das quantifizieren können, weil das Basalzellkarzinom nicht zwangsläufig ein dreidimensionales Tumorgebilde ist und RECIST ja erst Läsionen ab 1 cm in die Tiefe abbildet. Das heißt, wenn Sie zum Beispiel einen Tumor haben, wie die erste Patientin, die Sie jetzt von mir gesehen haben, der 20, 30 cm im Durchmesser und flach ulzerierend ist, dann können Sie keine Response-Beurteilung mittels radiologischer Bildgebung machen. Das heißt, das CT/MRT ist bei flachen ulzerierenden Tumoren nicht verwertbar, weil es nicht den Therapieerfolg abbilden kann. Das ist der Hintergrund gewesen, warum hier ein separater Endpunkt gewählt wurde. Man muss das einfach noch einmal verdeutlichen. RECIST ist für alle dreidimensionalen Läsionen verwertbar, wenn sie 1 cm überschreiten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller und Herr Ermisch, bitte.

**Frau Dr. Grell:** In Ihrem Protokoll definieren Sie ja zwei Auswertungen, einmal der Target-Läsionen und dann der Nicht-Target-Läsionen. Sie haben das im Extraktionsbogen aber nicht so extrahiert, und es ist völlig unklar, welche Ergebnisse Sie eigentlich darstellen, ob Target oder Nicht-Target. Hier fehlt in Ihrem Modul die differenzierte Auswertung. Man muss ja auch klar sagen: Wenn ich nur das eine oder das andere nehme – und die sind ja klar definiert –, dann ist es ja nicht so, dass Complete Response heißt, dass man tumorfrei ist, sondern es heißt nur, dass ich auf der Target-Läsion tumorfrei bin oder auf der Nicht-Target-Läsion, oder aber, Sie haben eine Auswertung gemacht, wie Sie nicht Ihrem Protokoll entspricht.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Man muss dazu sagen, wenn wir uns jetzt noch einmal auf das Krankheitsbild des lokal fortgeschrittenen oder eben auch des metastasierten Basalzellkarzinoms be-

schränken: Hier gelten die Regeln von RECIST. Das heißt, wir haben innerhalb der RECIST-Bewertung Target-Lesions und Non-Target-Lesions. Und diese Non-Target-Lesions fließen auch in die RECIST-Bewertung ein, ob ich als Arzt da eine komplette Remission sehe oder eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung. Das heißt, innerhalb RECIST ist ja ganz klar definiert, wie die Non-Target-Lesions einfließen. Die Non-Target-Lesions, um das noch einmal darzustellen – beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom gab es ja durchaus auch Non-Target-Lesions –, sind in diese RECIST-Bewertung mit eingeflossen.

**Frau Dr. Grell:** Wenn ich da noch einmal nachfragen darf? In Ihrem Protokoll in Appendix B haben Sie das aber anders dargestellt, als Sie ausgewertet haben, und auch anders, als Sie in Modul 4 extrahiert haben.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ich möchte jetzt gerne kurz wissen, Frau Grell, worauf genau Sie sich beziehen. Ich verstehe im Moment den Diskussionspunkt nicht ganz.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, können Sie es präzisieren?

**Frau Dr. Grell:** In dem im *New England Journal* publizierten Protokoll in Appendix B sind die Response-Kriterien jeweils differenziert nach Target- und Non-Target-Läsionen aufgeführt, aber eine entsprechende Auswertung findet sich nicht. Es ist für mich hinreichend unklar, was Sie eigentlich ausgewertet haben. Haben Sie die Target-Läsionen ausgewertet, die ja auch nur ein Teil sind, oder haben Sie die Non-Target-Läsionen ausgewertet, und wie verhält es sich zu Target- und Non-Target-Läsionen? Und was ist, wenn eine neu aufgetretene Läsion dazugekommen ist? Das ist überhaupt nicht definiert, weder im Protokoll noch in Modul 4.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ich möchte dazu gerne auch noch einmal Stellung nehmen. Im CSR und eben auch im Anhang des Protokolls, denke ich, findet sich sehr wohl, wie wir hier mit Non-Target-Lesions umgegangen sind. Das findet sich im Rahmen der Bewertung von RECIST. In RECIST gehen auch Veränderungen ein, die Non-Target-Lesions sind und die sich unter Umständen eben auch an der Haut befinden. Die gehen in RECIST ein. Wenn ich den kombinierten Endpunkt berechne, dann gehen zum einen die lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinome, die ich als Target-Läsionen definiert habe – das sind die, die ich mittels des klinischen Ansprechens bewerte –, in den Composite Endpunkt ein und zum anderen diejenigen, die sich nicht als Target-Lesions an der Haut finden, die ich dann aber praktisch in den RECIST-Topf nehme. Alles zusammen ergibt dann letztlich die Response. Wenn es neue Non-Target-Lesions gibt – und es gibt neue Non-Target-Lesions –, dann haben wir es bei RECIST mit einem Progress der Erkrankung zu tun. So ist es gewertet worden. Dieser Punkt progressive Erkrankung in RECIST geht dann wiederum ein in den kombinierten Endpunkt und sagt dann auch, dass wir es hier keineswegs mit einem Ansprechen zu tun haben, sondern dass es ein Progress der Erkrankung ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell noch einmal.

**Frau Dr. Grell:** Da müssen Sie mir noch einmal helfen. Jetzt führen Sie ja hier aus, dass nur Hautläsionen Non-Target sind, aber die Definition von Target schließt ja auch Hautläsionen ein.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Nein. In die Non-Target-Lesions fließen alle Non-Target-Lesions ein. Das kann zum Beispiel eine Knochenmetastase sein, die Non-Target ist. Es kann sein, dass das eine Hautläsion ist, es kann sein, dass es ein Pleuraerguss ist, den ich einfach nicht als Target-Läsion messen kann. Wenn der behandelnde Studienarzt oder das unabhängige Review

Board sieht, dass es hier zu einem Voranschreiten der Erkrankung gekommen ist, sei es, dass die Knochenmetastase größer geworden ist, neue Knochenmetastasen oder eben auch neue Hautläsionen entstanden sind, dann fließt das hier mit ein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell noch einmal, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich muss leider immer noch nachfragen. Es ist ja nicht so, dass eine Target-Läsion nicht nur nicht messbar war, sondern Sie haben es ja auf fünf Läsionen pro Organ beschränkt und auf maximal zehn. Insofern kann man ja auch messbare Target-Läsionen haben, wenn man sehr viele hat, die dann aber nicht als Target definiert worden sind.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ich würde hier gerne anmerken, dass es bei den RECIST-Kriterien generell so ist. Das sind die RECIST-Kriterien, die wir hier angewendet haben. Die RECIST-Kriterien besagen, dass maximal fünf Target-Läsionen pro Organ und maximal zehn Target-Läsionen insgesamt bei einem Patienten, der von der Erkrankung betroffen ist, definiert werden. Wenn ein Patient zum Beispiel zehn Lungenmetastasen hat, dann nehme ich als Bewerter die fünf, die am besten bewertbar erscheinen, und der Rest geht dann als Non-Target-Lesion ein. Das sind meiner Erkenntnis nach die RECIST-Kriterien, wie sie bei jedem anderen Tumor auch angewendet werden.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG):** Um die Diskussion vielleicht abzukürzen: Das ist die Definition von RECIST, über die wir jetzt fünf Minuten reden. Die Kriterien sind klar definiert und auch im Rahmen dieser Studie so angewendet worden, inklusive, dass man nicht 100 Metastasen an einem Organ nimmt, sondern es begrenzt, so wie wir das eben diskutiert und ausgeführt haben. Das ist die ganz klare Definition. So ist es auch in der Studie durchgeführt worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann gehen wir weiter: Herr Professor Pistner, Herr Kaiser, Frau Müller, Herr Ermisch und Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Dr. Pistner (DGMKG):** Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung. Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg ist in Klinik und Praxis häufig mit Basalzellkarzinomen befasst, da ja 80 Prozent an Kopf und Hals, vorwiegend in der besonnenen Haut, erscheinen. Die Patienten kommen entweder direkt oder werden von verschiedenen Fächern zu uns überwiesen. Operabilität beim Basalzellkarzinom ist fast immer gegeben, auch mit mikrochirurgischem Lappentransfer. Wenn das Basalzellkarzinom in sano operiert wird mit histografischer Chirurgie, wie das im Jargon heißt, dann ist in der Regel eine Heilung zu erzielen. Dieses Basalzellkarzinom hier auf der Stirn ist für eine engagierte MKG-chirurgische Klinik zunächst einmal ohne weiteres operierbar, natürlich unter Mitnahme der Knochenanteile und gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Neurochirurgen. Für eine solche Therapie muss natürlich zusammen mit dem Patienten die Entscheidung getroffen werden. Nur sehr, sehr selten gibt es metastasierte Basalzellkarzinome. Ich habe selber noch keines gesehen. Es gibt aber Patienten, die wegen eines Basalzellkarzinoms multipel voroperiert und auch vorbestrahlt sind. Sie werden leider manchmal vom Pathologen gar nicht mehr als Basalzellkarzinom angesprochen; das muss man auch feststellen. Und es gibt, das ist heute noch nicht zur Sprache gekommen, das Gorlin-Goltz-Syndrom mit synchron und metachron auftretenden multiplen Basalzellkarzinomen. Für diese Patienten sehen auch wir die Indikation, und dann, denken wir, ist das Vismodegib auch ein sehr wertvolles Instrument.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte noch einmal auf zwei Punkte zu den Themen Spontanremission und Definition des Endpunktes eingehen, weil das, wie ich denke, ein ganz wesentlicher Punkt für die Bewertung hier ist.

Frau Paetzold, Sie haben eben gesagt: „Das sind ja Läsionen, die uns nicht interessieren“, als ich gesagt habe: „Aber es gibt doch solche Beschreibungen.“ Ich habe die Fallbeschreibungen zitiert, die Sie in Ihrem Dossier als relevant angegeben haben. Diese sind sehr wohl relevant. Es handelt sich hier um eine Tumorinfiltration. Natürlich sind das immer eindrucksvolle Bilder, die da gezeigt werden. Sie können sich aber auch die Publikation zur spontanen Regression anschauen. Diese Bilder, und zwar ohne eine Vismodegib-Behandlung, sind genauso eindrucksvoll wie die, die Sie gerade weitergegeben haben. Die Frage ist also: Gibt es einen Beweis, dass so etwas nur unter Vismodegib entstehen kann, oder gibt es nicht auch eine andere Situation? Das von dem Hersteller selber vorgelegte Material zeigt, wie gesagt, dass es so etwas auch in anderen Situationen geben kann.

Zur Zusammenstellung des Endpunktes und den RECIST-Kriterien: Das Problem ist, dass es hier sowohl für uns, aber, wie ich denke, auch für den G-BA wichtig ist, die Relevanz der einzelnen Ereignisse zu beurteilen. Sie haben ja ein Sammelsurium von Kriterien. Das mag erst mal zur Interpretation des Ergebnisses sinnvoll sein; es ist aber nicht sinnvoll, die Einzelkomponenten nicht zu kennen.

Sie haben, um auf das einzugehen, was Frau Eckhardt eben nachgefragt hat, folgende Spannweite in Ihrem Overall Response: Sie können ein Gesamtansprechen bei Patienten haben; diese haben tatsächlich ein komplettes Abheilen des Tumors, keine Ulzeration mehr, alles epithelialisiert. Genauso können Sie einen Overall Response aber auch dann haben, wenn die Tumorkläsion selbst 30 Prozent kleiner geworden ist, gar keine Ulzeration vorhanden war, also von 1,1 cm auf 0,7 cm gegangen ist. Dann haben Sie ein Ansprechen bezüglich der Ausdehnung. Und Sie haben sogar ein komplettes Ansprechen, wenn die Patienten eine neue Läsion bekommen haben, aber diese neue Läsion chirurgisch entfernt werden konnte. Das ist nämlich Gegenstand der Definition. Eine neue Läsion war nur dann ein Problem, wenn sie nicht chirurgisch entfernt werden konnte. Auch das ist ein Ansprechen im Sinne der Studie. Genauso ist es auch ein Ansprechen im Sinne der Studie, wenn Sie überhaupt keine äußerlich sichtbaren Veränderungen haben und alleine mit der Schnittbildgebung – mit RECIST-Kriterien – ein Ansprechen um mindestens 30 Prozent sehen. Das zeigt die Spannweite dieses Endpunktes, und das Problem ist, dass Sie weder im Dossier noch jetzt in den Stellungnahmen, obwohl wir sehr deutlich gemacht haben, dass man es eigentlich nicht interpretieren kann, nicht die Informationen gegeben haben, was eigentlich hinter diesen 30 Patienten steckt, wo eine Response passiert ist, was genau da passiert ist. Sind das 20 Patienten gewesen, wo der Tumor praktisch abgeheilt ist? Sind das 20 Patienten gewesen, wo man äußerlich fast nichts gesehen hat, und vielleicht nur zwei Patienten, wo man äußerlich etwas gesehen hat? Das alles ist unklar.

Zum Thema der Target- und Non-Target-Lesions: Sie haben recht, das ist Gegenstand der RECIST-Kriterien. Nur Gegenstand der Studie ist auch, dass die RECIST-Kriterien gar nicht bei allen Patienten angewandt werden. Sie haben ja da eine Abhängigkeit. Sie haben gesagt, nur bei denjenigen Patienten, die für eine RECIST-Darstellung geeignet sind, wird auch ein solches Schnittbildverfahren beim lokal fortgeschrittenen BCC durchgeführt. Wie viele sind das denn? Das geht weder aus Ihrem Dossier noch aus dem Studienbericht noch aus den Stellungnahmen hervor.

Das heißt, es ist hier neben der Problematik, dass in der Literatur solche Verläufe beschrieben sind, völlig intransparent, was tatsächlich mit den einzelnen Patienten, die Sie als „ORR erreicht“ beschrieben haben, konkret passiert ist. Das haben Sie sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme versäumt.



**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Herr Kaiser, erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. – Die Frage ist die Evidenz für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dazu haben wir uns zunächst einmal die Literaturrecherche des G-BA detailliert angeschaut und haben eine eigene Literaturrecherche gemacht. Wir haben einzelne Fälle in einer Publikation, wo diese zwei Fälle beschrieben sind; aber die sind infolge eines chirurgischen Eingriffs erfolgt, das heißt, unserer Definition nach, so wie wir das gelesen haben, war der Effekt auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen, und es war nicht von einer Spontanremission auszugehen. Wir haben das ja auch im Beratungsgespräch gefragt und den G-BA gebeten, hier Position zu beziehen – wir wissen, dass Sie ja selbst diese Unsicherheit haben – und uns bei der Festlegung zu helfen, auf welcher Basis wir die Effektivität der Vergleichstherapie annehmen sollen. Wir haben die Experten der ADO gefragt: Habt ihr Fälle gesehen? Könnt ihr davon ausgehen?

Nochmals: Wir beanspruchen ja für dieses Produkt nicht einen quantifizierbaren Zusatznutzen. Aber angesichts der Tatsache, dass nach Evidenzlage, nach Sichtung der Literatur, nach Konsultation mit den Experten kein Hinweis für eine Effektivität der Vergleichstherapie gefunden wurde, und angesichts unserer Daten, zum Beispiel die 20 Prozent komplette Remission – wir haben natürlich eine Remission in den Zielläsionen und in den Nicht-Zielläsionen; die haben eine komplette Remission –, davon auszugehen – das ist ja das Ergebnis Ihrer Untersuchung –, dass kein Zusatznutzen vorliegt, wird aus unserer Sicht dem Wert des Produktes nicht gerecht.

Wir erkennen die Limitierung der Datenlage an, sagen aber aus diesem Grund: Es ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Kaiser:** Ich habe folgende Nachfrage dazu: Die Situation, dass es vorher eine Operation gegeben hat, gibt es doch in der Studie auch in dem Vismodegib-Arm. Wie lange liegt denn die Operation vor dem Studieneinschluss zurück? Das kann doch genauso gut das Ergebnis der Operation gewesen sein und nicht das Ergebnis von Vismodegib, wenn Sie sagen, das kann aus einer Operation entstehen.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG):** Vielleicht kann ich noch einmal aus dem praktischen Alltag berichten: Es ist so, dass bei Patienten, wenn tatsächlich eine Operabilität vorhanden ist oder vorangegangene Operationen stattgefunden haben, immer zu prüfen ist – auch im Sinne des Patienten natürlich –: Ist diese chirurgische Therapie ausreichend, oder erreiche ich mit einer erneuten chirurgischen Therapie tatsächlich mein Ziel? Manche dieser Patienten, zum Beispiel mit Gorlin Goltz, sind mehrere hundert Mal operiert worden, sodass in einem interdisziplinären Tumorboard unter Einbeziehung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, MKG, Radiologen und Strahlentherapeuten immer abzuklären ist: Ist der Patient operabel, hat er sich von den Therapiefolgen, die er möglicherweise vorher gehabt hat, tatsächlich erholt? Und erst wenn die Entscheidung gewesen ist: „nicht operabel und nicht mehr bestrahlungsfähig“, ist eine Therapie mit diesem neuen Medikament überhaupt möglich gewesen.

Das ist im Übrigen auch als Einschlusskriterium für diese Studie so angewandt worden. Um Patienten einzuschließen, ist es, wie bei allen klinischen Studien, zum Beispiel notwendig gewesen, einen Kriterienkatalog an Ein- und Ausschlusskriterien abzarbeiten. Darüber hinaus sind diese Patienten im Zweifelsfalle zentral von der Studienleitung von Genentech praktisch angefordert, evaluiert worden, und erst dann ist überhaupt der Einschluss in diese Studie möglich gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Ruof noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich möchte gerne noch einen kurzen Kommentar machen, Herr Kaiser. Die Entscheidung über den Einsatz dieses Produktes muss in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Das ist kein Produkt, wo irgendein Einzelner entscheiden sollte: „Hier setzen wir das ein“, oder wie auch immer, sondern das ist eine interdisziplinäre Entscheidung, die selbstverständlich alle therapeutischen Optionen berücksichtigen muss. Punkt eins.

Punkt zwei im konkreten Fall: In der Studie sind über 90 Prozent der Patienten in den verschiedenen Armen chirurgisch vorbehandelt gewesen. Und das entsprechende Board innerhalb der Studie ist trotzdem zu der Entscheidung gekommen, hier Vismodegib einzusetzen. Es obliegt natürlich dem Tumorboard, über den Einsatz des Produktes beim Patienten in diesem Kontext zu befinden.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ich möchte noch hinzufügen: Bei diesen beiden Geschichten, das heißt bei diesem Case Report mit dem Patienten mit diesen zwei großen fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, die R2-, teilweise R1-reseziert worden sind, steht zwar über dem Fall, dass es sich um eine Spontanremission handelt – so sind wir überhaupt auf diesen Fall gekommen; wenn man Literatursuche betreibt, dann kommt man dorthin –; es handelt sich jedoch nach der langläufigen Definition einer Spontanremission hier erstens nicht um eine Spontanremission, da Sie den Großteil des Tumors entfernen. Zweitens ist dieser Patient per sekundärer Wundheilung dann wieder versorgt worden. Drittens haben Sie keine histologische Verlaufsuntersuchung, ob es sich hierbei tatsächlich um eine Spontanremission handelt oder nicht. Und viertens ist es eben auch so, dass hier keine weiteren bildgebenden Verfahren angewendet worden sind. Dann ist auch noch zusätzlich der weitere Verlauf dieses Patienten unklar. Hier sind zwar verschiedene Kriterien erfüllt, warum in diesem Case Report einfach von einer Spontanremission gesprochen wird, aber es ist keine. Das möchte ich noch einmal klar darstellen und hier noch einmal klar definieren.

Des Weiteren ist es so, dass die Patienten, die in die ERIVANCE-Studie eingeschlossen worden sind, multipel vorbehandelt worden sind. Es wurde gerade schon dargestellt, dass das Tumore sind, die über Jahre wachsen. Es ist leider auch ein Fakt, dass Patienten teilweise nicht komplett reseziert worden sind oder sich auch in der schnittrandkontrollierten Situation am gleichen Ort wieder ein Rezidiv bildet. Und das sind diese Patienten. Stellen Sie sich einen Patienten vor, der ein Basalzellkarzinom am Auginnenwinkel hat. Das wird knapp reseziert, weil Sie das Auge erhalten wollen. Dann kommt nach zwei Jahren ein weiteres Rezidiv. Es wird wieder operiert. Und dann entsteht hier nochmal und nochmal die Situation, dass wieder ein Basalzellkarzinom auftritt. Das ist die Situation, das sind diese Patienten. Das sind Zeitspannen von zehn Jahren, die zwischen dem Ersttumor und der Entscheidung im Tumorboard – Erivedge<sup>®</sup> ja oder nein – liegen. Das sind die Patienten, die hier reingehen. Der Startpunkt für die Patienten innerhalb der Studie ist diese Austherapiertheit. Da ist der Startpunkt, wo die Patienten reinkommen. Bei einem Patienten, der erst vor drei Wochen operiert worden ist, der R2-reseziert worden ist, gab es keine Entscheidung, ihm Vismodegib zu geben. Solche Patienten sind nicht in diese Studie reingekommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Herr Ermisch, Herr Wörmann, Frau Grell.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte noch einmal auf die Endpunkte zurückkommen, aber nicht auf die Diskussion, wie genau die Objective-Response-Welt nach RECIST insgesamt definiert wird, sondern auf den eigentlich interessanten Teilaspekt der Complete Response, die ja – bitte bestätigen oder korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – in jedem Fall histologisch bestätigt wurde. Ist das richtig?

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ja, das ist korrekt.

**Frau Dr. Müller:** Okay. – Und zwar auch nur in der Subgruppe der lokal Fortgeschrittenen, was ja die größte Subgruppe ist. Das könnte doch möglicherweise, wenn das sauber erfasst worden wäre – ich sage das mal, auch wenn man den Begriff nicht benutzen sollte –, in Richtung einer Heilung gehen. Das könnte man sagen, wenn es sauber erfasst worden wäre. Nun ist natürlich aus bewussten Gründen keine ausreichende histologische Ausarbeitung möglich.

Daraus ergibt sich einfach als Bestätigung die Frage – ich gehe davon aus, dass das so ist –: Haben Sie auch in den Non-Target-Lesions – Target-Lesions sind ja bei RECIST Standard; es ist auch sinnvoll, dass man dieselben Läsionen misst – entsprechende histologische Kontrollen gemacht? Ist das richtig? Und ist es richtig, dass es in jedem Fall bei Complete Response – so haben Sie das auch abgebildet – keinen Tumornachweis gibt, auch nicht bei Non-Target-Lesion? Ist das richtig, oder ist es falsch, wenn ich das jetzt so sage? Wie sind Sie vorgegangen?

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Es geht um die Histologien, oder?

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Noch einmal ganz kurz zu der Definition von kompletten Remissionen. Komplette Remission war zum einen nur dann gegeben, wenn eben keine neuen Non-Target-Lesions oder neue Läsionen per se aufgetreten sind, und zum anderen, wenn klinisch ein vollständiges Ansprechen zu sehen war und sich dieses per Biopsie bestätigt hat, es also in der Biopsie – es wurden ja teilweise Mapping-Biopsien gemacht, also mehrere Biopsien stellvertretend für diese verschiedenen Areale im Tumor – keinen feingeweblichen Hinweis mehr darauf gab, dass es sich hierbei um ein Basalzellkarzinom handelt, sondern im Prinzip Narbengewebe zu sehen war. So war die komplette Remission festgestellt worden.

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

**Frau Dr. Müller:** So weit war das klar. Die Frage ist: Wurden auch bei Non-Target-Lesions systematisch Biopsien entnommen, und wie sah das aus? Oder haben Sie sich jetzt da sozusagen auf die Target-Lesions – –

(Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG): Vielleicht kann ich dazu ganz kurz etwas sagen!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Wir hatten in der Studie sechs Patienten, die ich schon erwähnt habe. Von den sechs Patienten hatten drei Patienten das Gorlin-Goltz-Syndrom. Das sind diese Patienten mit der genetisch bedingten Erkrankung. Die drei Patienten hatten zwischen 25 und 125 Basalzellkarzinome. Wir haben eben über die begrenzte Zahl der Target-Läsionen gesprochen, und Sie werden jetzt schon verstehen, dass es bei diesen Patienten gar nicht möglich ist, alle 125 Basalzellkarzinome zu biopsieren. Es war auch nicht verlangt, bei den Non-Target-Lesions eine Biopsiekontrolle durchzuführen. Ich glaube, das beantwortet Ihre Frage relativ vollständig.

Man muss hier aber einfach auch mal sagen, dass das wirklich ein ganz besonderes Krankheitsbild ist. Das einzige, was ich in der Diskussion vermisse, ist vielleicht: Wenn man in einer Mappe die 100 Fälle, die behandelt worden und auswertbar sind, einzeln dokumentiert als Fotodokumentation vor sich hätte, würde man sicherlich viel besser das Krankheitsbild und auch die Schwierigkeit der Evalu-

ierung einer vollständigen Remission verstehen; denn 125 Biopsien zu entnehmen, noch dazu vor dem Hintergrund, an welcher Stelle der Basalzellkarzinom biopsiert wird, ist sicherlich auch technisch sehr aufwändig, wenn nicht sogar unmöglich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, noch eine Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Müller:** Mir ist es jetzt klar geworden, auch sozusagen die klinische Problematik. Das heißt also, wir könnten praktisch sagen: nach bestem Wissen und Gewissen, aber bei dem Patientenkollektiv nicht auf Basis von histologischer Aufarbeitung oder auf Basis von irgendwas, was annähernd in die Richtung geht. Aber histologisch ist zum späteren Zeitpunkt bei 14 von 71 Patienten kein Tumor mehr nachweisbar. Diese ungefähr 20 Prozent der Patienten sind ja für uns interessanter als die Frage, ob Partial Response mit Klinik und sonst irgendwie zusammengesetzt ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das sind die 20 Prozent.

**Frau Dr. Müller:** Das sind eine ganze Menge, ja. – Dann habe ich noch eine letzte Frage. Können Sie sich zu den neu aufgetretenen Neoplasien äußern? Wir haben ja auf einer Seite eine – in Anführungsstrichen – eventuelle Heilung, was bei dem Kollektiv nicht wirklich nachgewiesen werden kann, und auf der anderen Seite aber auch neu auftretende Neoplasien. – Danke.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Bei diesen neuen Neoplasien handelt es sich in erster Linie um kutane Plattenepithelkarzinome. Wir haben es in der Studie ja mit einem etwas älteren Patientenkollektiv zu tun gehabt. In der ERIVANCE war das Durchschnittsalter etwa 62 Jahre; zwar noch nicht ganz besonders alt, aber dennoch. Es gibt mehrere Untersuchungen bzw. auch Metaanalysen über die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen oder generell von kutanen Neoplasien nach dem Erstauftreten einer ersten kutanen Neoplasie. Da muss man sagen, dass die Häufigkeit, so wie sie sich im Moment in der ERIVANCE-, aber auch in der STEVIE-Studie darstellt, im Rahmen dessen liegt, was in diesem Kollektiv zu erwarten ist.

Es ist zunächst einmal so, dass Patienten ein Basalzellkarzinom aus verschiedenen Gründen kriegen: weil sie vom Hauttyp her ein heller Hauttyp sind, weil sie sehr lichtempfindlich sind, weil sie vielleicht zu viel Sonne hatten usw. und dadurch gefährdet sind, einen zweiten Tumor zu bekommen. Das kann dann eben auch ein Plattenepithelkarzinom sein.

Sämtliche kutanen Plattenepithelkarzinome sind früh erkannt worden und konnten dementsprechend entfernt werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, eine letzte Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Es stimmt natürlich, dass da ohnehin ein erhöhtes Basisrisiko für kutane Karzinome besteht. Es gibt aber erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den metastasierten und den lokalen fortgeschrittenen – locally advanced – Basalzellkarzinomen. Locally advanced haben ungefähr knapp 30 Prozent Neubildung, die Metastasierten, ich sage mal, so um 10 Prozent zu verschiedenen Zeitpunkten. Das passt hier nicht zu dem, was Sie eben dargestellt haben, dass das sozusagen ein Basisrisiko abbildet. Könnten Sie vielleicht dazu noch etwas sagen? Ist das sehr unterschiedlich bei den Metastasierten? Es ist ja um einen Unterschied von Faktor drei.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich bin kein Mediziner, aber ich kann Ihnen sagen: Bei den sehr wenigen Patienten, die wir bei mBCC gesehen haben, ist es einfach nur zufällige Streuung. Es sind einfach sehr wenige Beobachtungen, die wir haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann habe ich Herrn Ermisch, Herrn Wörmann, Frau Grell, Herrn Knoerzer nochmal und Frau Eckhardt. Dann würde ich gerne einen Cut machen. – Herr Dintsios danach auch noch.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich hätte noch Fragen zu den Einschlusskriterien bzw. Ausschlusskriterien der Studie, und zwar habe ich nicht verstanden, warum Patienten mit superficial multifocal BCC ausgeschlossen waren. Gerade diese Patienten wären doch relevant, weil sie aufgrund der Größe sehr schwer operabel sein dürften.

Die andere bezieht sich auf das Gorlin-Goltz-Syndrom. Es gab ja auch eine Studie, die sich speziell mit diesem Patientenkollektiv beschäftigt hat. Da gab es ja auch Ansprechraten. Allerdings waren diese Patienten nicht übermäßig lange auf der Therapie, wie ich in der Studie gesehen habe, sondern sie alle haben sie recht schnell wieder abgebrochen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Das ist eine sehr wichtige Bemerkung. Also, wir müssen jetzt unterscheiden. Es gibt das Gorlin-Goltz-Syndrom, was in der Studie zugelassen war, wenn das Tumorboard gesagt hat, dass eine Operation nicht möglich oder kontraindiziert ist. Ich erwähne noch einmal die drei Patienten von mir, die ich eingeschlossen hatte. Alle drei – und das müssen Sie mir einfach glauben; es stimmt auch – hatten über 1.000 Voroperationen. Eine Patientin hatte 1.400. Ich betreue sie seit 25 Jahren, seit ich in der Klinik bin. Sie können sich vorstellen, dass dort ein gewisser Druck für eine Therapie entsteht, die nicht unbedingt das Messer ist. Es ist so gewesen, dass diese Patienten wirklich enthusiastisch waren, an der Studie teilzunehmen, und die Remission ist sehr früh eingetreten.

Ich bin ja auch der Seniorautor der Publikation im *New England Journal*, die zur Zulassung geführt hat. Dort findet sich ein Grund, warum Patienten die Therapie abgebrochen haben. Alle drei Patienten mit dem Gorlin-Goltz-Syndrom, so wie es im *New England Journal* beschrieben worden ist, haben einen kompletten Haarausfall bekommen. Zwei davon waren Frauen, und das hat sie sehr belastet. Aber bei einem Patienten nach drei Monaten, beim zweiten nach vier, beim dritten nach sechs Monaten waren alle Basalzellkarzinome weg. Das bedeutet, dass die Patienten kein Interesse daran hatten, die Therapie fortzusetzen, wenn die Basalzellkarzinome weg waren. Die komplette Remission ist eingetreten. Dann führen die Nebenwirkungen natürlich dazu, die Therapie abubrechen. Das ist wirklich ein entscheidender Grund, glaube ich.

Jetzt aber zu Ihrer initialen Frage zu den multiplen superfiziellen Basalzellkarzinomen. Hierzu wird momentan eine Studie von der Firma Roche durchgeführt, die MIKIE heißt und in der ein intermittierendes Therapieschema gegenüber einem anderen Therapieschema überprüft wird, nicht zuletzt, um die Therapie besser tolerabel zu gestalten und um zu überprüfen, ob eine Therapie wirklich bis zum Progress notwendig ist, woran ich meine Zweifel habe. Aufgrund der klinischen Erfahrung würde ich denken, dass die Therapie bis zum Erreichen der Remission völlig ausreicht und nicht unbedingt ein Jahr andauern muss, gerade bei diesen Patienten. Mein Eindruck ist: Je kleiner der Tumor, desto besser ist auch das Ansprechen. Das heißt, wir haben sicherlich auch hier Unterschiede, aber das ist meines Wissens bis jetzt noch nicht ausgewertet worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Paetzold, bitte.

**Frau Dr. Paetzold (Roche Pharma):** Ich möchte noch etwas zu den superfiziellen Basalzellkarzinomen hinzufügen. Auch wenn sie flächig sind, sind das nicht die Tumore, die hier im Fokus stehen, sind das nicht die Patienten, die für das Label infrage kommen. Diese Patienten mit diesen sehr oberflächlichen Tumoren haben verschiedene andere Möglichkeiten der Therapie, die sie bei einem lokal

fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eben nicht mehr zur Verfügung haben. Sie können bei diesen oberflächlichen Tumoren, die vielleicht 1 bis 2 mm in die Tiefe gehen, lokale Möglichkeiten anwenden, die fürs lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom nicht mehr infrage kommen. Also, diese Patienten sind deswegen ausgeschlossen worden, weil bei ihnen eben nicht dieser Ausgangspunkt Austherapiertbarkeit besteht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich finde diese Nutzenbewertung schwierig, weil es bei diesem Fall eine Reihe von Punkten gibt, die ungewöhnlich sind. Nach allen Kriterien, wie wir herangehen würden – Sie hatten das auch geschrieben –, würde alles zu Orphan Drug passen. Es ist schwierig, dass es in dieser Schublade gelandet ist, weil es eben eine so seltene Erkrankung ist.

Ich finde es auch schwierig – das war die Kritik am G-BA –, weil der Komparator für uns schlecht akzeptabel war. Diese Subgruppenbildung, doch noch operabel oder doch noch strahlentherapeutisch angebar, ist, wenn das in Konferenzen so besprochen ist, dass es nicht mehr geht, schwierig als Komparator anzunehmen. Außerdem gibt es dazu dann gar keine Daten.

Ich persönlich finde diese Anhörung schwierig. Meine beiden Kollegen tun mir richtig leid. Ich hoffe, dass sie nicht unter hohem Blutdruck leiden. Ich glaube, es ist schwierig, mit Einzelfällen aus der Literatur konfrontiert zu werden, wo mal eine Spontanremission passiert ist, wenn eigentlich alle, die die Patienten sehen – wir haben es an der Charité bei uns diskutiert –, wissen, dass etwa die Hälfte auf das Präparat ansprechen. Das spricht nicht dagegen, dass es einen Einzelfall mal gibt. Ich finde es halt schwierig, das jetzt hier so hoch zu spielen. Insgesamt gibt es da keine deutliche Remissionsrate, keine Rate spontaner Remissionen, auch wenn Einzelfälle existieren. Ich glaube, das ist, nach allem, was alle Kollegen sagen – auch die, die nicht von der Industrie bezahlt werden –, ein wirksames Präparat. Es gibt eine Ansprechrate von etwa 50 Prozent.

RECIST ist, glaube ich, das richtige Kriterium gewesen, das zu beurteilen. Ich finde es schwierig, was den Endpunkt angeht, weil nach meinem Gefühl hier Remissionsrate ein Endpunkt ist. Patienten, die auf dem Kopf einen 10 cm großen Tumor hatten und den nicht mehr haben, haben davon einen Gewinn. Ich habe in der vorherigen Anhörung zum multiplen Myelom behauptet, dass für mich Labor ein nicht ausreichender Endpunkt ist. Wenn das Paraprotein ansteigt, finde ich das als Endpunkt nicht in Ordnung. Dazu stehe ich auch. Hier sehe ich das anders. Wenn so ein großer Tumor nicht mehr da ist, dann ist das ein Gewinn für den Patienten. Ich würde mir wünschen, dass Sie sich in der Bewertung mehr auf die Wirksamkeit konzentrieren denn auf Einzelfälle. Ich finde es außerordentlich schwierig – eigentlich nicht möglich –, das zu quantifizieren, weil die Vergleichsgruppe so nicht quantifiziert ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Ich gehe zunächst einmal davon aus, dass Kollegen, ob pharmafinanziert oder nicht, immer nur die Wahrheit sagen, dass sie das sagen, was sie wahrnehmen, und dass es hier keine differenzierte Wahrnehmung gibt. Zweiter Punkt. Den Blutdruck Ihrer Kollegen habe ich unter Kontrolle. Da findet eine visuelle Diagnostik statt; beide sind noch tiefenentspannt. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Das passt gut, denn meine Frage geht eigentlich in die gleiche Richtung. Wir haben ja einen extrem langsam wachsenden Tumor. Ich bekomme eine so große Läsion, wie Sie sie eben hier auf dem Foto hochgehalten haben, ja nicht von heute auf morgen, sondern in Monaten bis Jahren. Insofern finde ich das sehr widersprüchlich. Wir sagen, das ist patientenrelevant; so würde ich das im ersten Moment auch empfinden. Aber Patienten finden es nicht relevant, sie gehen nämlich nicht zum

Arzt. Das ist für mich völlig widersprüchlich. Ich lasse doch nicht einfach nur meine Haare darüber wachsen, wenn mich das stört. Die eigentliche Frage ist, warum die nicht zum Arzt gehen, und nicht die Frage, ob ich Vismodegib gebe. Vielmehr müssen wir uns fragen, was man eigentlich in der Versorgung machen sollte, damit diese Patienten eher zum Arzt gehen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Die Psyche des Menschen, Frau Grell, ist unergründbar, und wir alle, glauben Sie mir, haben in 25 Jahren Patienten gehabt, die wir nie vergessen werden. Patienten kommen mit abstrusen Begründungen, haben ihre Tumore 20 Jahre nicht gezeigt, und diese sind riesengroß. Diese Fälle gibt es. Daneben gibt es aber eine Gruppe von Patienten, wo man denen einen Gefallen tun wollte als Operateur welcher Fachrichtung auch immer. Das ist keine Schelte gegen unsere eigene oder gegen andere Fachrichtungen. Bei diesen hat man gesagt, dass man eigentlich nicht so radikal operieren möchte, dass Funktionen gefährdet würden. Dadurch wächst der Tumor weiter und gerät einem schlichtweg außer Kontrolle. Und das ist sehr traurig; denn dazu trägt der Patient nicht bei. Es gibt aber viele Patienten aus dieser Studie, die wirklich dazu beitragen.

Vollkommen ausgenommen sind natürlich die genetischen Erkrankungen, wo Patienten einfach schon seit der Kindheit mit Basalzellkarzinomen belastet sind wie beim Gorlin-Goltz-Syndrom. In diese Einzelfälle müsste man wirklich tiefer einsteigen, aber das ist nichts für die Onkologen, sondern eher für die Psychologen.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (DDG):** Vielleicht kann ich das noch ergänzen. Es ist in der Tat so, wie Sie sagen. Es ist völlig unerklärlich, weshalb Patienten versuchen – und das über Jahre –, ihre offensichtlich im Gesicht getragene Läsion zu verstecken und zu verheimlichen. Auf der anderen Seite muss man auch klar sagen: Das sind Patienten, die, wenn sie den Weg zum Arzt gefunden haben, ihre Angst oder ihre Ängste überwunden haben, mit einer sehr hohen Compliance, wenn sie Vertrauen gefunden haben, kommen und sich behandeln lassen, um den Fehler, den sie eingesehen haben – oftmals quälen sie sich selbst mit diesem schlechten Gewissen –, wieder gutzumachen.

Meine Erfahrung ist, dass man über Patienten nicht den Stab brechen sollte. Ich glaube, jeder von Ihnen hat zum Beispiel die eine oder andere Vorsorgeuntersuchung, zu der er von der Krankenkasse eingeladen wurde, nicht wahrgenommen, oder hat ein anderes gesundheitliches Fehlverhalten an den Tag gelegt. Wir müssen für die Patienten, die kommen, eine Lösung finden. Sie haben natürlich dennoch recht, dass wir uns fragen müssen, was man zusätzlich an Angeboten schaffen kann, um es nicht so weit kommen zu lassen. Darüber sollten wir parallel nachdenken. Aber für die Patienten, bei denen es so weit gekommen ist, brauchen wir eine Lösung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Nächstes habe ich noch mal Herrn Knoerzer – hat sich erledigt –, dann Frau Eckhardt – hat sich auch erledigt –, Herrn Dintsios und Herrn Professor Pistner. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Zwei Anmerkungen. Die eine bezieht sich auf die Unsicherheit. Da hat das IQWiG natürlich recht. Statistisch betrachtet ist es nun mal so, dass bei kleinen Kollektiven die Unsicherheit aufgrund der Statistik gegeben ist. Aber ich möchte eines zu bedenken geben: Mit dieser Logik können wir bei sehr seltenen Erkrankungen, wenn wir über die Gesamtheit auf die Grundgesamtheit schließen, immer statistische Unsicherheiten haben. Aber Entscheidungen müssen getroffen werden, unabhängig von dieser Unsicherheit. Deswegen kann die Statistik als Hilfsdisziplin hier zwar eine Rolle spielen, aber sie kann die Entscheidung nicht vorwegnehmen.

Der zweite Punkt betrifft diese Fallstudien hinsichtlich möglicher Spontanremissionen. Ich gehe davon aus, dass die Leute in der Versorgung entsprechend begutachtet und über einen längeren Zeitraum

begleitet werden. Wenn es mehrere von diesen Spontanremissionen gäbe, müsste es auch mehr Publikationen dazu geben. Dann hätten wir nicht nur eine Fallbeschreibung, dann hätten wir irgendwann auch zwei, drei Autoren, die sich in hochangesehenen Journalen profilieren wollen. Wenn man jetzt statistisch vorgehen würde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse und die zwei, drei Prozent, die eine Remission durchgemacht haben, von denen, die in der Studie erfolgreich behandelt wurden, abziehen würde, dann bliebe ein Ergebnis, das immer noch überzeugend ist. Deswegen würde ich das Argument, das das IQWiG hier vorträgt, als möglichen Ansatz, dass es so etwas gibt, zwar aufgreifen, aber in seiner Deutung hinsichtlich der Quantifizierbarkeit dieser Spontanremissionen nicht überbewerten; denn dann kann man auch schauen, wie oft das überhaupt berichtet wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dintsios. – Herr Professor Pistner und Herr Professor Hauschild noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Dr. Pistner (DGMKG):** Ich fühle mich in meiner ersten Identität als Assistent in der Allgemeinpraxis angesprochen. Ja, man kann die Patienten, denen man den Tumor im Gesicht ansieht, tatsächlich nicht immer innerhalb vernünftiger Zeit dazu bringen, zum chirurgisch versierten Kollegen zu gehen, um sich da behandeln zu lassen. Wenn sie aber tatsächlich kommen, muss man mit ihnen in Ruhe reden. Die Größe ist in den allermeisten Fällen nicht das Kriterium. Die allermeisten Patienten können operiert werden, und wenn sie in sano operiert werden, sind sie nachher geheilt. Das ist die Einschränkung, die wir als MKG hier sehen. Wir wissen bisher noch nicht genau, wie lange der Patient Vismodegib tatsächlich nehmen muss, um nicht nur eine Remission, sondern auch eine Heilung zu erzielen. Noch einmal: Die Größe des Tumors ist erst in zweiter Linie das Entscheidende. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann habe ich noch Herrn Professor Hauschild. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (DDG):** Nur eine ganz kurze Stellungnahme zu einem, wie ich glaube, wichtigen, patientenrelevanten Aspekt, weil ich das eben ausgelassen habe. Für die Phase-II-Studie waren ja Patienten einzuschließen, die im Vorfeld über die Nebenwirkungen Bescheid wussten, weil sie über die Therapie aufgeklärt wurden, die ja unverändert von der Phase-I-Studie ist. Und sie wussten, dass sie eine Kapsel pro Tag einnehmen. Die Alternative ist natürlich für viele Patienten, die jetzt nicht in der Studie waren, eine weitere Operation. Sie dürfen nicht vergessen – wir sprachen eben über die Psyche –, dass viele Angst vor Operationen hatten und vielleicht deswegen zu spät gekommen sind. Sie waren unter Umständen vermutlich leichter von einer medikamentösen Therapie als von einer weiteren Operation bzw. einer Operation mit den entsprechenden Folgen zu überzeugen. Das soll nicht die Operation infrage stellen, sondern soll nur sagen, dass es eine therapeutische Alternative für diese Fälle gibt, wo nicht zu operieren ist, die eben nicht mit einem invasiven Eingriff verbunden ist, sondern mit einer medikamentösen Therapie. Ich denke, es ist wirklich wichtig, das festzuhalten, weil wir hier nicht auf gleicher Ebene verhandeln.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Hauschild. – Ich habe mir aufgeschrieben, dass wir uns noch über Patientenzahlen unterhalten müssen, weil da ein relativ breiter Score zwischen 100 und 1.000 genannt worden ist. 1.000 erscheint mir unreal angesichts der Zahlen, die hier jetzt genannt worden sind. Eben wurde schon gesagt, dass die Studienkohorte weltweit generiert worden ist. Was gibt es da für realistische Größenordnungen? – Herr Knoerzer, bitte.



**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Wir haben im Grunde versucht, diesen Range darzustellen, der zusammen mit dem Leibniz-Institut in Bremen entwickelt wurde und diese Unsicherheit darstellt. Wir glauben, dass der Punktschätzer, also diese knapp 200 Patienten, eher an der oberen Grenze liegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, das sehen wir auch so, oder? – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht erkennbar. Dann würde ich Ihnen, Herr Ruof, jetzt noch einmal Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen und zwei, drei Bemerkungen zu machen. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank für diese Diskussion. – Ein technischer Aspekt, den wir gar nicht fokussieren wollten, aber noch ergänzen möchten, bezieht sich auf die Angabe der Jahrestherapiekosten später im Bundesanzeiger. Dass wir korrekte Angaben gemacht haben, ist ja vom IQWiG im Wesentlichen bestätigt worden. Unsere Angaben beziehen sich eben auf diese 285 Behandlungstage bis zum Progress. Unsere Bitte wäre, das entsprechend fachinformationskonform auch anzugeben, wenn Sie das entsprechend publizieren.

Ansonsten möchte ich noch einmal ganz kurz auf die Definition des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens gemäß Verfahrensordnung zurückkommen. Da heißt es zu der Frage, wann davon auszugehen ist, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt:

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aus unserer Sicht trifft die Situation, die wir in der letzten Stunde diskutiert haben, diese Definition im Wesentlichen. Wir sehen die Unsicherheiten bei der Ergebnissicherheit. Auf der anderen Seite liegt aus unserer Sicht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, aufgrund des Fehlens einer wirksamen Alternative und aufgrund der dokumentierten Ansprechraten, die ja im Bereich von 40 bis 50 Prozent liegen mit etwa 20 Prozent kompletter Remission, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Wir würden uns freuen, wenn der G-BA hier zu einer anderen Einschätzung kommt als das IQWiG. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Eckhardt, Sie haben noch eine Frage.

**Frau Eckhardt:** Ich habe nur noch eine kurze Bestätigungsfrage. Mit der Zahl von 1.400 als Obergrenze für das lokal Fortgeschrittene sind gemäß Zulassung die nicht operablen und nicht strahlentherapeutisch behandelbaren Patienten gemeint?

(Herr Dr. Gerber-Grote: Zwei Untergruppen!)

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich fürchte, ich habe die Frage nicht ganz genau verstanden. Ich hätte jetzt wieder „200“ gesagt.

**Frau Eckhardt:** Okay.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Lassen Sie mich das vielleicht kurz ergänzen. Zunächst ist die Epidemiologie bei diesem Krankheitsbild mit massiver Unsicherheit behaftet. Es handelt sich um Einzelfallszenarien. In keinem der Register, auch nicht in der Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut, sind wir zu sicheren Zahlen gekommen. Entsprechend sind unsere Zahlen durch einen sehr hohen Range charakterisiert. Der Range, den wir haben, ist ja ein Range von eins zu sechs. Das zeigt schon, wie unsicher wir uns sind. Das IQWiG hat die Daten beurteilt und gesagt, dem kann man im Wesentlichen folgen.

Ich habe zugleich eingangs die Information gebracht, dass wir im Moment – das haben wir bei unseren Kollegen im Haus noch einmal nachgefragt – 100 Patienten auf dieser Therapie haben, also deutlich weniger, als wir als Untergrenze der Schätzung in unserem Dossier angenommen haben.

Ansonsten sind die Untergrenzen, die wir angenommen haben – also dazu, woher die Zahl 200 kommt –, für das laBCC 287 und für das smBCC 17. Wir vermuten, dass wir sogar noch unter den Untergrenzen liegen. Das ist unsere Annahme.

Ich hoffe, die Frage damit geklärt zu haben. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich glaube, das war noch einmal eine sehr spannende Diskussion, die im Übrigen länger als eine Stunde gedauert hat, nämlich gut anderthalb Stunden.

Danke für die Erkenntnisse, die wir heute gewinnen konnten, auch dank Ihrer Ausführungen. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu bewerten haben.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Noch einen schönen Resttag! Wir beenden damit diese Anhörung, aber hören weiter an.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr