

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

Vismodegib (Erivedge[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches
metastasiertes Basalzellkarzinom*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/smBCC ^{#, §}	29
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2018	33
Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2013-2018, lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom [§]	34
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2012-2018, metastasiertes Basalzellkarzinom [§]	34
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit laBCC	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013	35
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit smBCC	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013	36
Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation laBCC und smBCC, 2013-2018	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-15: Therapiekosten für BSC bei Patienten mit laBCC	49
Tabelle 3-16: Therapiekosten zu Behandlung von Schmerzen bei Patienten mit laBCC	50
Tabelle 3-17: Therapiekosten zu Behandlung von Wundheilungsstörungen bei Patienten mit laBCC	50
Tabelle 3-18: Therapiekosten zu Behandlung von Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit laBCC	51
Tabelle 3-19: Therapiekosten zu Behandlung von Ulzerationen bei Patienten mit laBCC	52
Tabelle 3-20: Therapiekosten zu Behandlung von Blutungen bei Patienten mit laBCC	52
Tabelle 3-21: Therapiekosten zu Behandlung von psychischen Beschwerden bei Patienten mit laBCC	53
Tabelle 3-22: Therapiekosten zu Behandlung von Juckreiz bei Patienten mit laBCC	54
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Vismodegib, Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung.....	59
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	60
Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP).....	76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
aBCC	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (advanced BCC)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AVR	Arzneimittelverordnungs-Report
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIPS	Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH
BSC	Best Supportive Care
cuSCC	kutanes Plattenepithelkarzinom (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis Related Group)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLI	Gliomaassoziiertes Onkogen
HCP	Medizinisches Fachpersonal (Health Care Provider)
Hh	Hedgehog

i. v.	intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced BCC)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMSC	nicht-melanotische Hautkrebsformen (Nonmelanoma Skin Cancer)
ORR	objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
P gp	P-Glykoprotein
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PKV	Private Krankenversicherung
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTCH	Patched Homolog
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden (in der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar)
RMP	Risk-Management-Plan
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
smBCC	Symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SUFU	Suppressor of Fused Homolog
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vismodegib ist der erste Wirkstoff, welcher für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC) oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) zugelassen worden ist. Die klinischen Daten wurden im renommierten New England Journal of Medicine publiziert [1, 2] und wie folgt kommentiert [3]: „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.“ Vismodegib ist darüber hinaus auch der erste zugelassene Vertreter der neuen und innovativen Wirkstoffklasse der Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren und ermöglicht erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapie des laBCC und smBCC [4-6]. Die anderen in Deutschland zur Behandlung des BCC zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für diese Indikationen. Es handelt sich ausschließlich um topisch anzuwendende Arzneimittel für weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC (siehe Modul 2, Tabelle 2-3).

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

einem fortgeschrittenen Stadium des BCC. Ein solches Krankheitsstadium kann sich entwickeln, wenn das BCC nicht bzw. nicht effektiv behandelt oder auch vom Patienten vernachlässigt wird. In der Folge kann der Tumor sehr groß werden und lokal aggressiv und invasiv weiterwachsen.

Das Stadium des laBCC ist erreicht, wenn eine chirurgische Entfernung oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist – die Patienten sind „austherapiert“ (siehe Fachinformation [7], Abschnitt 5.1). Eine Strahlentherapie wurde entweder bereits erfolglos durchgeführt oder es besteht eine Kontraindikation (z. B. Überschreiten der lokalen Höchstdosen oder Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven und Gefäße). Kontraindikationen zu einer chirurgischen Therapie können aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten bestehen. Die noch zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf supportive Maßnahmen. Beim fortschreitenden Wachstum des unbehandelten oder nicht mehr effektiv behandelbaren laBCC treten Hautdefekte, deformierende und entstellende Gewebeerluste, Beeinträchtigungen der Sinnesorgane mit Ulzerationen, Blutungen und Schmerzen auf [8-10]. Bei den austherapierten Patienten ist die Wundversorgung entscheidend und mit einem Risiko für bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis und Anämie behaftet. Die Lebensqualität sowie der psycho-soziale Status der Patienten werden progredient beeinträchtigt. Da das BCC hauptsächlich im Gesichts- bzw. Kopfbereich lokalisiert ist, besteht die Gefahr einer sozialen Stigmatisierung der Patienten. Bei ungehindertem Wachstum kann sich ein laBCC bis zur Schädelbasis und in lebenswichtige Organe wie Hirn/Hirnhaut oder das Rückenmark ausbreiten und so zum Tode führen [11-13].

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Die Patienten mit smBCC haben eine Vorgeschichte eines kutanen BCC als Primärtumor und in Folge eine histologisch bestätigte Metastasierung. Eine chirurgische Therapie ist wegen des multiplen Auftretens von Metastasen nicht angezeigt und es existiert keine für smBCC zugelassene systemische antineoplastische Chemotherapie. Ein konsensusbasiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht¹. Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität. Im metastasierten Stadium ist das Basalzellkarzinom entsprechend anderen metastasierten soliden Tumoren einzuordnen: während in frühen Stadien der Metastasierung Symptome zunächst fehlen können, d.h. die Metastasierung das Allgemeinbefinden des Patienten nicht einschränkt, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung begleitend zum Metastasenwachstum unweigerlich entsprechende Beschwerden. Diese sind abhängig vom Gesamtausmaß der Erkrankung (Tumorlast) und zusätzlich von der Lokalisation der Metastasen. Die Tumorlast ist oft ausschlaggebend für unspezifische tumorbedingte Beschwerden (sog. B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, nächtliches starkes Schwitzen oder Leistungsabfall), die Lokalisation

¹ In den systematisch recherchierten Leitlinien [14, 15] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie. Die australische Leitlinie besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [16].

der Metastasen für spezielle Beschwerden (z. B. Hustenreiz oder Hämoptysen bei Lungenmetastasen oder neuropathische Schmerzen bei neuraler Infiltration).

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen und die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die FDA als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-2-Studie (ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen [17]. Die FDA gewährte Vismodegib im Zulassungsverfahren sogar den Status eines Priority Reviews [18]. Dieser Status wird nur Arzneimitteln gewährt, die einen großen therapeutischen Fortschritt darstellen oder die in einer Indikation, in der bisher keine adäquaten Therapien existierten, eine Behandlung ermöglichen [19]. Die FDA ist auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzrate und dem beobachteten Behandlungseffekt bei laBCC und smBCC sogar davon überzeugt, dass eine zweite Studie in diesen Populationen praktisch unmöglich ist [20].

Da es weder in der Indikation laBCC noch bei smBCC Therapiealternativen gibt, erfüllt Vismodegib die Charakteristika eines „Solisten“ [21]. Das relationale Konzept der frühen Nutzenbewertung ist für die Beurteilung von Vismodegib deshalb eigentlich nicht durchführbar [22]. Auf Grund der Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA [23] wird dennoch für Patienten mit laBCC und smBCC Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) gewählt. Die Wahl von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie deckt sich mit dem Vorschlag des G-BA, der für das Anwendungsgebiet laBCC und smBCC BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat [24, 25].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 14. Juni 2012 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-017) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden [24, 25]. Da sich im Laufe des Zulassungsverfahrens die Formulierung des Anwendungsgebietes verändert hat, hat Roche am 29.04.2013 den G-BA erneut bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kontaktiert. Auf Grundlage des Anwendungsgebietes der positive opinion hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt geändert [24, 25]:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine Operation nicht geeignet ist, ist die Strahlentherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist die Operation.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist Best Supportive Care.“

Gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 sind alle laBCC Patienten weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet: „Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde, oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte), und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war.“ [7] Der zitierte Abschnitt 5.1 der Fachinformation ist zur Interpretation der Indikationsformulierung (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) heranzuziehen. In der pivotalen ERIVANCE-Studie erfüllten alle Patienten die Kriterien „weder für eine Operation geeignet noch für eine Strahlentherapie geeignet“. Für das Kriterium „nicht für Operation geeignet“ gilt, dass 38,1% der Patienten eine inoperable laBCC Läsion hatten und für die verbleibenden 61,9% der Patienten eine OP-Kontraindikation existierte. Eine OP-Kontraindikation bestand beispielsweise, wenn das BCC an der gleichen Stelle nach zwei oder mehr Operationen wieder aufgetreten war und eine kurative Resektion unwahrscheinlich schien oder wenn eine erhebliche Morbidität und / oder

Entstellung durch die Operation erwartet wurde. Für eine Strahlentherapie war ebenfalls kein Patient geeignet. 20,6% der Patienten waren bereits mit Strahlentherapie vorbehandelt worden, bei 55,6% der Patienten war eine Strahlentherapie kontraindiziert und bei den restlichen 23,8% war eine Strahlentherapie zur Behandlung aus anderen Gründen ungeeignet [26].

Das Verständnis des G-BA, dass Operation und Strahlentherapie bei Patienten mit laBCC eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen, widerspricht daher Kapitel 5.1 der Fachinformation sowie der pivotalen ERIVANCE-Studie, die Grundlage der Nutzenbewertung ist [27]. Patienten mit laBCC, die noch eine Operation oder Strahlentherapie erhalten könnten, sind gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 und CSR der pivotalen ERIVANCE-Studie keine relevante Population. Die Auffassung, dass Patienten mit laBCC weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet sind, bestätigt auch das BfArM [28]. BSC ist daher für alle laBCC Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patienten mit smBCC können sowohl die Strahlentherapie als auch die Operation lediglich als rein palliative, örtlich begrenzte Maßnahmen dienen (zum Beispiel zur Beschwerdelinderung bei schmerzhaften Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen). Beide Therapieoptionen stellen keine geeigneten Optionen zur Heilung oder wesentlichen Verzögerung des Erkrankungsverlaufes beim smBCC dar und werden im Allgemeinen nur für Patienten mit örtlich begrenztem BCC eingesetzt. Bei diesen potenziell beschwerdelindernden Optionen (Operation und Strahlentherapie) handelt es sich im Therapiealltag immer um patientenindividuelle, teils auch unkonventionelle Entscheidungen in bislang auswegloser Situation. In der ERIVANCE-Studie hatten mehr als 60% der Patienten zu Studienbeginn mindestens drei Zielläsionen unterschiedlicher Lokalisation. 66,7% der Patienten wiesen Metastasen in der Lunge auf, 21,3% der Patienten hatten Metastasen in den Lymphknoten, 9,1% der Patienten zeigten Metastasen im Mediastinum und bei ca. 6% der Patienten konnten Lebermetastasen nachgewiesen werden [26]. 97% der Patienten waren im Verlauf ihrer Erkrankung bereits operativ behandelt worden, 57,6% der Patienten hatten bereits eine Strahlentherapie erhalten [29]. Zudem wiesen die Patienten mit smBCC häufig zusätzlich noch einen inoperablen Primarius auf. Für Patienten mit smBCC wurde in der ERIVANCE-Studie kein spezifisches Ein- und Ausschlusskriterium bezüglich Operation und Strahlentherapie formuliert, da beide Therapieoptionen bei diesen Patienten keine medizinisch relevante Behandlung darstellen. Die Betrachtung von Operation und Strahlentherapie als Therapieoption beim smBCC entspricht damit im Wesentlichen der Situation anderer metastasierter Tumoren; auch hier stellen Operation und Strahlentherapie in der metastasierten Situation keine geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapien dar.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss sich dadurch auszeichnen, dass sie als therapeutische Alternative ernsthaft in Betracht kommt und zur Verfügung steht. Da Operation und Strahlentherapie bei Patienten mit smBCC in Einzelfällen lediglich als besondere Ausprägung der BSC in Betracht kommen, stellen sie keine eigenständigen ZVTs in dieser Indikation dar. Selbst wenn Operation und Strahlentherapie in Einzelfällen als Therapie beim smBCC eingesetzt werden sollten, geht es dabei um Ausnahmefälle, auf die

die Zusatznutzenbewertung nicht abzielt und auch nicht abzielen soll [27]. Zudem bezieht sich die Einschränkung „bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist“ in Abschnitt 4.1 der Fachinformation lediglich auf die Patienten mit laBCC [7, 28]. BSC ist daher für alle Patienten mit smBCC die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Patientencharakteristika kommt gemäß Beratungsprotokoll des G-BA und Brief bezüglich der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als ZVT für die beiden Indikationen laBCC und smBCC ausschließlich BSC in Frage [24, 25]. Im Folgenden werden daher auch nur zwei Populationen (laBCC mit ZVT BSC und smBCC mit ZVT BSC) dargestellt.

Unter Best Supportive Care wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA „die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [24]. Diese Definition bedeutet, dass BSC keine primär gegen den Tumor gerichteten Therapien beinhaltet und damit auch von keiner spezifischen antitumorösen Wirkung ausgegangen werden kann. Diese Einschätzung steht im Einklang mit der EORTC-Definition von BSC [30].

Da zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vismodegib in den Indikationen laBCC und smBCC nur einarmige Studien vorliegen, hat der G-BA gemäß Beratungsprotokoll empfohlen einen historischen Vergleich durchzuführen [5]. Aufgrund der weitgehend fehlenden Datengrundlage für die Wirksamkeit und Sicherheit von BSC in den beiden Indikationen ist der vom G-BA empfohlene historische Vergleich aber von vorneherein von einer Evidenzasymmetrie gekennzeichnet.

Die Auswahl von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Indikationen laBCC und smBCC ergibt sich auch aus der Prüfung der Kriterien zur Auswahl einer ZVT gemäß G-BA-VerfO [23].

Überprüfung der Kriterien zur Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Indikation laBCC:

1. Es existieren derzeit auf dem deutschen Markt keine Arzneimittel, welche eine Zulassung für die Indikation laBCC besitzen [24, 31]. Die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung des BCC haben keine Zulassung für laBCC [32-34].

2. Für die Indikation laBCC stehen keine etablierten nicht-medikamentösen Behandlungen zur Verfügung (siehe Leitlinien-Recherche in Kapitel 3.2.2). In den systematisch recherchierten Leitlinien finden sich keine Empfehlungen oder Angaben zur Behandlung von laBCC mittels Strahlentherapie oder Operation [14]. Es handelt sich bei laBCC um ein Krankheitsstadium des BCC, in welchem die therapeutischen Möglichkeiten „chirurgische Entfernung“ und „Strahlentherapie“ ausgeschöpft oder kontraindiziert sind (Siehe auch Fachinformation Abschnitt 5.1 [7]). Die Patienten sind austerapiert.

3. Da es für laBCC keine zugelassenen Arzneimittelanwendungen oder etablierten nicht-medikamentösen Behandlungen in Deutschland gibt [5, 31-34], konnte der patientenrelevante Nutzen in diesem Anwendungsgebiet bisher nicht bewertet werden.
4. BSC gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet laBCC.
5. Da nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt, stellt sich die Frage nach der wirtschaftlicheren Alternative nicht.

Überprüfung der Kriterien zur Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Indikation smBCC:

1. Es existieren derzeit auf dem deutschen Markt keine Arzneimittel, welche eine Zulassung für die Indikation smBCC besitzen [5, 31]. Die anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung des BCC haben keine Zulassung für smBCC [32-34].
2. Für die Indikation smBCC stehen keine etablierten nicht-medikamentösen Behandlungen zur Verfügung (siehe Leitlinien-Recherche in Kapitel 3.2.2). In den systematisch recherchierten Leitlinien [14] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 auch keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie oder auch mittels Operation. Die australische Leitlinie besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [16].
3. Da es für smBCC keine zugelassenen Arzneimittelanwendungen oder etablierten nicht-medikamentösen Behandlungen in Deutschland gibt [5, 31-34], konnte der patientenrelevante Nutzen in diesem Anwendungsgebiet bisher nicht bewertet werden.
4. BSC gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet smBCC.
5. Da nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt, stellt sich die Frage nach der wirtschaftlicheren Alternative nicht.

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde eine Leitlinienrecherche im November 2011 durchgeführt [15], welche im Februar 2013 aktualisiert wurde [14]. Die Auswertung der eingeschlossenen Leitlinien wird in Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Die Überprüfung, welche Arzneimittel eine Zulassung für die Indikationen laBCC und/oder smBCC haben, erfolgte in der „Roten Liste“ [31]. Dazu wurde die Online-Datenbank nach den Begriffen „Basalzellkarzinom“, „BCC“ und „Basaliom“ durchsucht und für die identifizierten Arzneimittel jeweils Abschnitt 4.1 der Fachinformation überprüft.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2171-9.
- [2] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1164-72. Epub 2009/09/04.
- [3] Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2225-6. Epub 2012/06/08.
- [4] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Smartsearch AMIS-Datenbank 2013 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index L01XX: Other antineoplastic agents. 2012 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX&showdescription=no.
- [7] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.

- [8] Rieger UM, Schlecker C, Pierer G, Haug M. Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision. *Tumori*. 2009;95(2):258-63.
- [9] Sonntag M, Reifenberger J, Megahed M, Schulte KW. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2004;55(10):983-5.
- [10] Wengler U, Siegfried W. METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1990;115(11):418-21.
- [11] Cohen B, Weiss G, Yin H. Basal cell carcinoma (BCC) causing spinal cord compression. *Dermatol Online J*. 2000;6(1):12. Epub 2001/05/01.
- [12] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann R-D, Klein M, Werner J, et al. S2k - Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut. Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Version 03/2012). *JDDG - Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(Supplement 3):11-6.
- [13] Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):149-51. Epub 2005/01/01.
- [14] AMS GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom. München: AMS GmbH, 2013.
- [15] PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und – Evaluation in den Anwendungsgebieten: - metastasierendes Basal Cell Carcinoma; - advanced Basal Cell Carcinoma; - Gorlin-Goltz Syndrome. Mannheim: PharmaLex GmbH, 2011.
- [16] Cancer Council Australia. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. *Clinical Practice Guide*. 2008:1-183.
- [17] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012 [Zugriffsdatum: 14.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm.
- [18] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration (FDA): NDA 203388 Priority Review Designation, 2011. In: Application Number: 203388Orig1s000 Administrative and Correspondence Documents. 2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013];[114-5 pp.]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf.
- [19] Department of Health and Human Services. Prescription Drug User Fee Act; Public Meeting. Food and Drug Administration; 2011. S. 56201-5.
- [20] Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. U.S. Food and drug administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic Basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(9):2289-93. Epub 2013/03/22.
- [21] Deutscher Bundestag - 17. Wahlperiode. Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Berlin: Deutscher Bundestag; 2010.
- [22] Schwartz FW. VISMODEGIB – Stellungnahme zu den FRAGEN für den GBA. 2012.

- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 21. Februar 2013. 2013 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2012-B-017, Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms - Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion gegenüber der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013 Personal Communication: 28.05.2013.
- [26] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Clinical Study Report. 2011.
- [27] Burgardt C. Stellungnahme zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Erivedge (Wirkstoff: Vismodegib). 2013.
- [28] Beinlich P, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). AW: Erivedge: Bitte um Stellungnahme zur Auslegung der Indikation. 2013. Personal Communication: 30.07.2013.
- [29] European Medicines Agency (EMA). Rapporteur and Co-rapporteur day 150 joint response assessment report Erivedge. European Medicines Agency, EMEA/H/C/2602. 2012.
- [30] Lübke S. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- [31] Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) [Online-Datenquelle]. Rote Liste Service GmbH. 2013 [Zugriffsdatum: 14.05.2013]. Verfügbar unter: <http://www.rote-liste.de>.
- [32] Galderma Laboratorium GmbH. Metvix® 160mg/g Creme. Fachinformation [online]. 2010;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [33] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Aldara 5% Creme. Fachinformation [online]. 2010;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [34] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Efudix 5% Creme. Fachinformation [online]. 2009;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut. Es stammt histogenetisch von den Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel der Epidermis ab [1]. Als Hauptvertreter des so genannten „hellen Hautkrebses“ (ca. 80% der Fälle; [2]) zählt es zu den häufigsten Hauttumoren überhaupt. Speziell in der kaukasischen Bevölkerung handelt es sich sogar um die am häufigsten auftretende bösartige Erkrankung der Haut [3, 4] und tritt zu 80% im Kopf-Hals-Bereich auf [5]. Allgemein sind Männer etwas häufiger als Frauen von einer Erkrankung mit BCC betroffen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt derzeit für beide Geschlechter etwa 60 Jahre und die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter [5]. Allerdings kann ein BCC in jedem Alter auftreten und die Zahl der jüngeren Betroffenen steigt tendenziell an [1]. Nur in sehr seltenen Fällen führt das BCC auch zum Tode, wenn durch das Tumorwachstum lebenswichtige Strukturen angegriffen oder zerstört werden [1, 6-10]. Sehr selten (in ca. 0,0028 bis 0,55% aller Fälle) bildet ein Basalzellkarzinom auch Metastasen [11].

Risikofaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Risiko für BCC einhergehen. Als besondere Risikofaktoren gelten [2, 4, 12, 13]:

- intensive Sonnenexposition (UV-Licht) oder auch Bestrahlung/Strahlentherapie
- Hauttyp: keltischer und nordischer Typ (Typ I und II nach Fitzpatrick [14], z. B. helle oder sonnenempfindliche Haut, blaue Augen, blond, rothaarig, Sommersprossen)
- geographische Lage
- zunehmendes Alter
- Kontakt mit chemischen Karzinogenen (Arsen, Psoralen, Teer)
- chronisch-entzündliche Hautveränderungen
- Immunsuppression

- genetische Faktoren

Ätiologie

Körperzellen verfügen über ein vielfältiges Wahrnehmungssystem an der Zelloberfläche, das es ihnen ermöglicht, auf Reize oder Signale aus der Umgebung zu reagieren. Der Hedgehog (Hh)-Signalweg ist einer von vielen in diesen Prozess eingebundenen Signaltransduktionswegen und steuert Wachstum und Differenzierung verschiedener Gewebe während der normalen Embryonalentwicklung. Keimbahnmutationen in den Komponenten des Hh-Signalwegs führen jedoch zu einer Reihe von Entwicklungsstörungen [15, 16]. Postembryonal liegt der Signalweg in den meisten Zellen inaktiv vor [17], seine Aktivität beschränkt sich auf wenige Gewebe wie z. B. Haarfollikel [18]. Die abnorme Aktivierung des Hh-Signalwegs, am häufigsten durch Mutationen in dem Zellmembran-assoziierten Rezeptor Patched (PTCH) verursacht, spielt bei der Pathogenese des BCC eine wichtige Rolle [19]. Mehr als 90% der BCC weisen eine abnorme Aktivierung der Signalgebung im Hh-Signalweg auf [20-23]. Auf der Bedeutung des Hh-Signalweges für die Entstehung des BCC basiert die Annahme, dass ein gezielter Eingriff in den Hh-Signalweg einen neuartigen therapeutischen Ansatz für eine ursächliche Therapie des BCC darstellen könnte [24]. Diese Annahme liegt der klinischen Entwicklung von Hh-Signalweg-Inhibitoren zugrunde.

Klinisches Erscheinungsbild

Es gibt mehrere BCC-Subtypen, die nach ihrem klinischen Erscheinungsbild und ihrer Histologie eingeteilt werden [13]. Teilweise erscheint das BCC als Knötchen mit Blutgefäßen, gerötete Hautstellen oder schuppig-rote bis weißlich-braune Flecken. Manchmal sieht es auch wie ein einfaches Muttermal (Naevuszellnaevus) aus.

Die klinische Einteilung unterscheidet fünf verschiedene Haupterscheinungsformen [25]:

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

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

Krankheitsverlauf

Im Allgemeinen zeigt das BCC in seinem natürlichen Verlauf ein langsames Wachstum und ist von seinem Verhalten her als wenig aggressiv einzustufen [3]. In der deutschsprachigen Literatur wird das BCC häufig als „semimaligne“ bezeichnet, da es zwar lokal infiltrierend und destruierend wachsen kann, in der Regel jedoch nicht metastasiert [26]. In der kaukasischen Bevölkerung liegt das durchschnittliche Risiko, im Laufe des Lebens ein BCC zu entwickeln, bei 30% [4] und es besteht für Patienten mit einem BCC ein erhöhtes Risiko für die Entstehung weiterer BCCs [13]. Eine Untersuchung zeigte, dass 25% der Patienten mit einem BCC in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren mindestens ein zusätzliches BCC aufwies [27]. Aufgrund der Häufigkeit von Zweitumoren bzw. Rezidivfällen wurde empfohlen, dass in vielen Ländern Europas die Anzahl der jährlich neu registrierten BCC-Fälle mit dem Faktor 1,3 multipliziert werden sollte, um die versorgungsrelevante BCC-Inzidenz besser abzubilden [28]. Im Frühstadium ist für die Patienten zunächst eine (zumeist knotige) Hautveränderung, mit oder ohne begleitende Irritation, feststellbar. Des Weiteren kann es aber auch jucken, berührungsempfindlich sein oder bluten [26]. In sehr seltenen Fällen kann sich aus diesem Frühstadium aber auch ein laBCC entwickeln. Darüber hinaus hat das BCC grundsätzlich die Potenz zur Metastasierung [3, 4].

Therapieoptionen

Aufgrund des bevorzugten Auftretens in der Kopf- und Halsregion (ca. 80% [1]) kann das BCC im Regelfall frühzeitig erkannt und mit etablierten Standardmethoden, insbesondere durch chirurgische Maßnahmen sehr gut therapiert und in den meisten Fällen geheilt werden [10, 13]. Zu den chirurgischen Maßnahmen zählen Kürettage und Kauterisation, Kryochirurgie (mit flüssigem Stickstoff), die Operation und die schnittrandkontrollierte Chirurgie (mikrographische Chirurgie/Mohs micrographic surgery). Durch eine Operation werden dauerhafte Therapieerfolge bei ca. 95% der BCC-Erkrankungen berichtet [7, 29, 30], bei der schnittrandkontrollierten Chirurgie wird eine anhaltende Heilung bei bis zu ca. 99% der primären Fälle [29-31] erzielt. Wichtig ist dabei, dass eine komplette R0-Resektion des Tumors erzielt wird, d.h. dass keinerlei Resttumorzellen in situ verbleiben. Weitere Behandlungsmöglichkeiten umfassen die Strahlentherapie, photodynamische Therapie und lokale medikamentöse Behandlung mit Imiquimod oder topischem 5-Fluorouracil (5-FU) [1, 13]. In Abhängigkeit von Lokalisation, Größe des Primärtumors, histologischem Typ und gewählter Therapie werden aber auch mehr oder weniger häufig lokale Rezidive beschrieben [32]. Engmaschige Nachsorgeuntersuchungen sind vor allem in den ersten drei Jahren nach Ersttherapie anzuraten, da hier das Risiko für Rezidive und Zweitumore am höchsten ist [33]. Die Behandlung ist dann (aufgrund vorangegangener Maßnahmen, Veränderungen der Gewebsstruktur, Vernarbungen) erschwert und bisweilen mit etablierten Therapiemethoden nicht bzw. nicht mehr erfolgreich durchführbar. So kann es nach einer Strahlentherapie zum Auftreten von Rezidiven oder Zweitumoren kommen, die äußerst schwer effektiv zu behandeln sind [34].

Fortgeschrittenes BCC

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

einem fortgeschrittenen Stadium. Ein fortgeschrittenes BCC kann sich entwickeln, wenn es nicht bzw. nicht effektiv behandelt oder auch vom Patienten vernachlässigt wird. In der Folge kann ein BCC sehr groß werden und lokal aggressiv und invasiv weiterwachsen. Bei einer Oberflächentherapie (z. B. Kürettage, Salben) erfolgt normalerweise keine postinterventionelle histologische Kontrolle, ob der Tumor komplett entfernt wurde. Hier können eventuell vorhandene Reste des Tumorgewebes in der Tiefe unerkannt weiterwachsen und erst spät entdeckt werden [3]. Daneben gibt es seltene Fälle von BCC, die von Anfang an ein viel aggressiveres Wachstumsverhalten als normal zeigen und sich sehr schnell vergrößern [1, 7] oder die trotz der standardisierten operativen Behandlung rasch wieder auftreten und sich ausbreiten [3]. In diesen Fällen einer fortgeschrittenen Erkrankung kommt es durch die lokale Infiltration in tiefer gelegene Hautregionen [4, 12] zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und/oder Entstellung. Im Weiteren kann es zu erheblicher Morbidität oder sogar zum Tode kommen [6, 8-10], wenn z. B. der Tumor durch den knöchernen Schädel in das Gehirn vordringt [1, 7] oder eine Metastasierung eingetreten ist [35]. Das Erscheinungsbild eines fortgeschrittenen BCC kann also ein progressiv-destruktives lokales Wachstum des Primär- oder Rezidivtumors (mit möglicher Entstellung) und/oder die Entstehung von Metastasen beinhalten. Im Rahmen der Studien zu Vismodegib wurde das fortgeschrittene BCC zur Verdeutlichung und besseren Einordnung dieser Erkrankung nach den klinischen Befunden in zwei distinkte Ausprägungen eingeteilt: das lokal fortgeschrittene und das symptomatische metastasierte BCC (laBCC bzw. smBCC). Patienten mit mindestens einer dieser Erkrankungsformen bilden die Zielpopulation für Vismodegib.

laBCC

Das Stadium des laBCC ist erreicht, wenn eine chirurgische Entfernung oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist – die Patienten sind „austherapiert“ (siehe Fachinformation [36], Abschnitt 5.1). Eine Strahlentherapie wurde entweder bereits erfolglos durchgeführt oder es besteht eine Kontraindikation (z. B. Überschreiten der lokalen Höchstdosen oder Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven und Gefäße). Kontraindikationen zu einer chirurgischen Therapie können aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten bestehen.

smBCC

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

ist oft ausschlaggebend für unspezifische tumorbedingte Beschwerden (sog. B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, nächtliches starkes Schwitzen oder Leistungsabfall), die Lokalisation der Metastasen für spezielle Beschwerden (z. B. Hustenreiz oder Hämoptysen bei Lungenmetastasen oder neuropathische Schmerzen bei neuraler Infiltration). Allgemein wird das Risiko der Entstehung von Metastasen bei einem BCC als extrem selten und unüblich gesehen [12, 37, 38]. Das Risiko einer Metastasierung steigt typischerweise im Gefolge großer Primärtumoren mit langem zeitlichen Verlauf, aggressivem histologischen Typus oder behandlungsresistenten Rezidiven [3, 35, 39]. Weitere Risikofaktoren sind die Lokalisation des primären BCC und ein perivaskulärer Befall [40].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Darstellung der therapeutischen Situation der Patienten mit laBCC und smBCC wurde eine Leitlinienrecherche vorgenommen [41, 42] und die identifizierten Leitlinien nach Angaben und Therapieempfehlungen zum laBCC und smBCC durchsucht. Diese werden nachfolgend zusammengefasst:

Kurzleitlinie S2k Basalzellkarzinom der Haut [5]:

- **laBCC:** in dieser neuen Version der Leitlinie wird ein inoperables BCC erwähnt und hierfür die Empfehlung gegeben, bis zur Zulassung der Hedgehog-Inhibitoren bei ausgewählten Patienten eine systemische Therapie mit diesen Medikamenten im Rahmen von klinischen Studien zu erwägen.
- **smBCC:** in dieser neuen Version der Leitlinie wird ein metastasiertes BCC erwähnt und hierfür die Empfehlung gegeben, bis zur Zulassung der Hedgehog-Inhibitoren bei ausgewählten Patienten eine systemische Therapie mit diesen Medikamenten im Rahmen von klinischen Studien zu erwägen. Die Möglichkeit einer Chemotherapie mit z. B. Cisplatin oder 5-FU, die in der früheren Version der Leitlinie noch beschrieben wird [1], wird nicht mehr erwähnt.

Leitlinie des European Dermatology Forum [43]:

Diese Leitlinie stellt ebenfalls ein Update dar und basiert auf drei bisherigen europäischen Leitlinien [30, 44, 45].

- **laBCC:** die Leitlinie benennt lokal fortgeschrittene (uncontrolled local disease/locally advanced) BCC und tief invasive (deeply invasive), lebensbedrohliche Tumore. Eine Standardtherapie für laBCC existiert nicht und für den Einsatz von Chemotherapie bei laBCC existiert nur anekdotische Evidenz.

- **smBCC**: die Leitlinie stellt fest, dass auch für metastasiertes BCC keine Standardtherapie existiert. Es gibt Hinweise, dass platin-basierte Chemotherapie wirksam ist, allerdings besteht auch dafür nur anekdotische Evidenz.
- Die Empfehlungsstärke der Leitlinie für Chemotherapie bei aBCC (laBCC und smBCC) ist nur drittrangig (C). Mit erstrangiger Empfehlungsstärke (A) wird auf künftige tumorspezifische und pathogenese-basierende Therapien verwiesen, z. B. synthetische Hh-Signalweg Hemmstoffe.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers, Version 2.2012 [46]

- **laBCC**: die Leitlinie beschreibt eine fortgeschrittene bzw. ausgebreitete Erkrankung (Extensive Disease: Involvierung von tief gelegenen Strukturen wie Knochen oder perineurale Beteiligung) und verweist bei sog. Hochrisiko-BCC, bei denen sowohl eine Operation als auch Bestrahlung kontraindiziert sind, auf die Teilnahme an klinischen Studien im Allgemeinen oder Vismodegib im Speziellen. Daneben findet sich der Hinweis, dass Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie ein Ansprechen bewirkt hat und eine Option darstellt.
- **smBCC**: bei Metastasen ist eine systemische Therapie angezeigt und es wird auf die Teilnahme an klinischen Studien im Allgemeinen oder Vismodegib im Speziellen verwiesen. Daneben findet sich auch hier der Hinweis, dass Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie eine Option darstellt, da veröffentlichte Berichte ein Ansprechen und auch gelegentliches komplettes Ansprechen berichten.

Vismodegib wird als das erste Medikament seiner Klasse (Hh-Inhibitor) beschrieben, das für austerapierte Patienten mit fortgeschrittenem BCC eine weitere Option darstellt.

Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) a guide to clinical management in Australia. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008 [47]

- **laBCC**: das laBCC wird hier als fortgeschritten (advanced; locally advanced; T1: max. 2 cm, bis T4: stark invasiv, Muskel, Knorpel oder Knochen betroffen) beschrieben. Es werden abgesehen von den Standardtherapieoptionen keine Therapien oder andere Maßnahmen erwähnt. Der Einsatz von systemischer Chemotherapie (Cisplatin- oder Carboplatin-basiert) wird als selten bei laBCC erwähnt.
- **smBCC**: es wird darauf hingewiesen, dass bei mBCC in seltenen Fällen systemische Chemotherapie (Cisplatin- oder Carboplatin-basiert) zur Anwendung kommt. Bei diesen Fällen kann Chemotherapie ein Ansprechen bewirken und zur Kontrolle der Symptome eingesetzt werden.

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

Bei Patienten mit laBCC treten bei fortschreitendem Wachstum Hautdefekte, deformierende und entstellende Gewebeverluste, Beeinträchtigungen der Sinnesorgane mit Ulzerationen, Blutungen und Schmerzen auf [12, 26, 48]. Da für diese Patienten keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten existieren, beschränken sich die noch zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten auf supportive Maßnahmen. Bei den austherapierten Patienten ist die Wundversorgung entscheidend und mit einem Risiko für bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis und Anämie behaftet. Die Lebensqualität sowie der psycho-soziale Status der Patienten werden progredient beeinträchtigt. Da das BCC hauptsächlich im Gesichts- bzw. Kopfbereich lokalisiert ist, besteht die Gefahr einer sozialen Stigmatisierung der Patienten. Bei ungehindertem Wachstum kann sich ein laBCC bis zur Schädelbasis und in lebenswichtige Organe wie Hirn/Hirnhaut oder das Rückenmark ausbreiten und so zum Tode führen [1, 49, 50]. Für die von laBCC betroffenen Patienten besteht damit ein hoher therapeutischer Bedarf, da sich die momentan zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten auf die sachgerechte Wundbehandlung und allgemein-supportive Maßnahmen beschränken. Da sich in der Literatur auch keine Hinweise auf Spontanremissionen bei laBCC finden [41], besteht für diese Menschen ohne neue Therapieoptionen keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit. In Fällen, wo ein Patient bereits zum Teil größere Operationen hinter sich hat und erneut Rezidive erleidet, stellt auch der Patient selbst einen wichtigen Faktor für die Wahl der weiteren Therapie dar. Es gibt Patienten, die aus verschiedenen Gründen eine bestimmte Therapie ablehnen, auch aus Furcht vor (erneuten) großen Operationen und ihren Folgen [26, 51]. Andere Patienten wollen bei einer Operation keine „Verstümmelung“ erfahren (Entfernung von Muskeln oder Knochen) [48]. Das Selbstbestimmungsrecht von Patienten muss bei der Therapieentscheidung ebenfalls berücksichtigt werden [52].

Bei Patienten mit smBCC beträgt das mediane Überleben nach der Diagnose von Fernmetastasen nur 8 bis 14 Monate [3, 39, 53-57]. Für die Therapie der sehr seltenen Indikation smBCC stehen ebenfalls keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien zur Verfügung. Eine chirurgische Therapie ist wegen des multiplen Auftretens von Metastasen nicht angezeigt und es existiert keine für diese Indikation zugelassene systemische antineoplastische Chemotherapie. Ein konsensusbasiertes strahlentherapeutisches Konzept gibt es bis heute ebenfalls nicht². Der Einsatz von

² In den systematisch recherchierten Leitlinien [41, 42] finden sich mit Ausnahme der australischen Leitlinie von 2008 auch keine Angaben zur Behandlung von smBCC mittels Strahlentherapie. Die australische Leitlinie

systemischer Chemotherapie wird zwar gelegentlich erwähnt, für deren Wirksamkeit existieren aber nur sehr vereinzelte Hinweise und diese folgen keinem standardisierten Vorgehen. Für die von smBCC betroffenen Patienten besteht deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf. Da sich in der Literatur auch keine Hinweise auf Spontanremissionen bei smBCC finden [41], besteht für diese Menschen ohne neue Therapieoptionen keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vismodegib

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

Mit Vismodegib steht für die wenigen Patienten mit laBCC und smBCC nun erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, welches eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ermöglicht - „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.“ [58].

Vismodegib erzielte bereits in einer Phase-I-Studie beeindruckende Resultate bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC [59]. In der pivotalen einarmigen Phase-II-Studie wurde Vismodegib (SHH4476g; ERIVANCE) hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von fortgeschrittenem BCC, spezifiziert als laBCC oder smBCC, klinisch untersucht [60]. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR), unterstützt durch Messungen zur Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), zum Progressionsfreien Überleben (PFS), zur Lebensqualität (QoL) und dem Gesamtüberleben (OS) als sekundäre Endpunkte. Das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen und die durch Vismodegib anhand der ORR demonstrierte klinisch bedeutsame Tumorreduktion in Verbindung mit einem günstigen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die die FDA als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-2-Studie eine Zulassung zu erteilen [61, 62]. Die FDA gewährte Vismodegib im Zulassungsverfahren sogar den Status eine Priority Reviews [63]. Dieser Status wird nur Arzneimitteln gewährt, die einen großen therapeutischen Fortschritt darstellen oder die in einer Indikation, in der bisher keine adäquaten Therapien existierten, eine Behandlung ermöglichen [64]. Die FDA ist auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzrate und dem beobachteten Behandlungseffekt bei laBCC und smBCC sogar davon überzeugt, dass eine zweite Studie in diesen Populationen praktisch unmöglich ist [65].

Vismodegib hat in den Indikationen laBCC und smBCC deutlich gezeigt, dass es den bestehenden unmet medical need der betroffenen Patienten decken kann [58-60]. Es kann die Krankheit nicht nur zum Stillstand bringen, sondern auch das komplette Verschwinden des Tumors bewirken. Mit Vismodegib eröffnet sich den Patienten erstmals die Möglichkeit,

besagt: „Radiotherapy may be useful in palliation of distant metastases“. Eine weitere Spezifizierung der Strahlentherapie erfolgt auch in der australischen Leitlinie nicht [47].

effektiv gegen ihre Krankheit vorzugehen. Patienten, die z. B. aus Angst vor großen Operationen keine ärztliche Betreuung gesucht haben [51], erhalten eine Option. Darüber hinaus kann durch den Tumorrückgang dessen Begleitsymptomatik, z. B. Blutungen, Anämie und Infektionen, gelindert werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz und Inzidenz auf Grundlage der existierenden Daten

BCC im Allgemeinen

Die Erhebung von belastbaren Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des BCC ist aufgrund einer lückenhaften Erfassung dieser Erkrankung erschwert. So wird in der internationalen Gesundheitsberichterstattung das BCC üblicherweise nicht gesondert, sondern nur im Rahmen der nicht-melanotischen Hautkrebsformen (NMSC, ICD-10 C44) zusammen mit anderen Formen des sogenannten „hellen Hautkrebses“ wie dem Plattenepithelkarzinom (SCC) erfasst. In der neuesten Publikation des Robert Koch-Institutes zur Verbreitung der Krebserkrankungen in Deutschland heißt es: „Wie international üblich, wird der Hautkrebs, mit Ausnahme des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 C43), nicht berücksichtigt“. Deshalb liegen zur Häufigkeit des BCC in Deutschland nur wenige Informationen vor und vereinzelt verfügbare Daten weisen große Spannbreiten auf.

In den wenigen epidemiologischen Krebsregistern, die NMSC annähernd vollzählig erfassen, machen diese bis zu 25% aller bösartigen Neubildungen aus. Somit stellen die NMSC-Erkrankungen einen der häufigsten malignen Tumoren dar, wobei angenommen werden kann, dass ca. 80% dieser Fälle auf das BCC zurückzuführen sind [66]. Der Anteil nicht-melanotischer Hautkrebsformen an allen Krebssterbefällen beträgt jedoch aufgrund ihrer meist problemlosen ambulanten Behandlungsmöglichkeit lediglich 0,25% [67]. Das Robert Koch-Institut macht keine offiziellen Angaben zur Inzidenz von BCC und auch zur Prävalenz gibt es keine konkreten Aussagen. [66]. Gemäß der Deutschen Krebshilfe betrifft das Basalzell- und Plattenepithelkarzinom in Deutschland jährlich ca. 206.000 neu erkrankte Menschen (<http://www.krebshilfe.de/gesundheitsfoerderung-hautkrebs.html>). Laut den Ergebnissen der EPIDERM-Studie dürfte sich die Zahl der aktuell in Deutschland jährlich an hellem Hautkrebs Neuerkrankten auf 250.000 Patienten belaufen [68]. Während die exakte Zahl von Patienten mit BCC weiterhin schwierig zu erheben ist, kann man aus den in den genannten und in weiteren Quellen [69-71] berichteten Zahlen zur Epidemiologie für das BCC eine Inzidenz zwischen 0,1-0,25% für Deutschland schätzen.

Die versorgungsrelevante Häufigkeit des BCC ist aufgrund der Häufigkeit von Rezidiv-Fällen und Zweittumoren zusätzlich erhöht [27]. Gemäß Literaturangaben weisen durchschnittlich ca. 30% der Patienten einen Rezidiv-/Zweittumor auf. Eine aktuelle Veröffentlichung führt aus, dass die Zahlen der neu registrierten BCC-Erkrankungen aufgrund der Häufigkeit von Zweittumoren und Rezidivfällen mit dem Faktor 1,3 multipliziert werden sollten [28].

Die Inzidenz des BCC ist sowohl weltweit als auch in Mitteleuropa steigend [4]. Auch die EPIDERM-Studie verzeichnet einen Anstieg der Inzidenzrate jährlich um fünf bis sieben Prozent [68]. Dies reflektiert sowohl den demografischen Wandel als auch ein verändertes Risikoverhalten (UV-Exposition durch Sonnenlicht und Solarien). Das 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebscreening führt durch die Identifikation prävalenter Fälle welche ohne das Screening unentdeckt geblieben wären oder später entdeckt worden wären, ebenfalls zu einer erhöhten beobachteten Inzidenz. Es ist davon auszugehen, dass der durch das Hautkrebs-Screening verursachte Effekt später wieder abfällt [66].

Allgemein sind Männer etwas häufiger als Frauen von einer Erkrankung mit dem BCC betroffen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt derzeit für beide Geschlechter etwa 60 Jahre und die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter [5]. Allerdings kann ein BCC in jedem Alter auftreten und die Zahl der jüngeren Betroffenen steigt tendenziell an [1]. Auslösende Faktoren hierfür scheinen ein verändertes Freizeitverhalten und z. B. der Gebrauch von Solarien zu sein [72, 73].

laBCC

Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes, der fehlenden bzw. lückenhaften Erfassung in Krebsregistern und Datenbanken und der bislang uneinheitlichen Definition dieses Stadiums der Erkrankung sind keine belastbaren Daten oder plausible epidemiologische Schätzungen über Prävalenz/Inzidenz oder über die Mortalität der Betroffenen verfügbar. In einer systematischen Recherche in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und MEDLINE zur Identifizierung von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden [74]. Diese Tatsache liegt auch darin begründet, dass das laBCC in der Literatur bzw. von der Fachwelt wenig beachtet und nicht adressiert wurde. Erst mit der Zulassung von Vismodegib in den USA wurde das laBCC in neu erschienenen Leitlinien [43, 46] und Empfehlungen verschiedener Krebsgesellschaften [75-77] aufgenommen.

smBCC

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität. Im metastasierten Stadium verhält sich das BCC vergleichbar zu anderen soliden Tumoren: während in frühen Stadien Symptome zunächst fehlen können, d.h. die Metastasierung das Allgemeinbefinden des Patienten nicht einschränkt, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung unweigerlich entsprechende Beschwerden (symptomatisches mBCC, smBCC). Es wird davon ausgegangen, dass die smBCC über die mBCC-Patientenzahlen geschätzt werden können. Dieses Vorgehen überschätzt die smBCC Patientenzahlen systematisch. Für das Ziel des Dossiers ist dies akzeptabel, da die Patientenpopulation keinesfalls unterschätzt wird. Aufgrund dessen werden hier Quellen, die sich auf das mBCC beziehen, auch als valide (gleichmäßig überschätzend) für das smBCC betrachtet.

Auf der Basis verschiedener Berichte kann der Anteil des sehr seltenen smBCC an der Gesamtheit der BCC-Fälle auf 0,0028%-0,55% geschätzt werden [11]. Die Mehrzahl der Publikationen deutet allerdings darauf hin, dass die tatsächliche Rate deutlich unter 0,1% liegt [1, 4, 11]. Aufgrund der Seltenheit der Metastasierung und der nicht routinemäßigen Erfassung in Krebsregistern und Datenbanken sind nur relativ wenige Daten über die Lebenserwartung dieser Patienten verfügbar; die verfügbare Literatur besteht ausschließlich aus Fallberichten. Wenn eine Metastasierung festgestellt wird, schwankt die berichtete Überlebenszeit zwischen 8-14 Monaten bei einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von schätzungsweise 10% [55, 57, 78].

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

Tabelle 3-1: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des BCC/smBCC^{#, §}

Erkrankung	Spezifikation	Angabe zur Häufigkeit	Quelle
BCC	Inzidenzrate	0,1-0,25%	[69-71]
BCC	Verlauf Inzidenz	Jährliche Zunahme um 5-7%	[68]
smBCC	% aller BCC Fälle	0,0028-0,55%	[11]
Spezifischere Maßzahlen der Inzidenz			
BCC	Verteilung zw. Geschlechtern	Männer etwas häufiger als Frauen betroffen	[5]
BCC	Durchschnittl. Erkrankungsalter	60 Jahre	[5]
BCC	Altersabhängigkeit	Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter	[5]
smBCC	Überlebenszeit	8-14 Monate	[55, 57, 78]
smBCC	5-Jahres Überlebenszeit	ca. 10%	[55, 57, 78]

[#]: Es sind keine Angaben zur Prävalenz in Deutschland verfügbar

[§]: Es existieren keine validen Angaben zu laBCC, da das Krankheitsbild uneinheitlich beschrieben war

In Ermangelung verlässlicher bevölkerungsstatistischer Zahlen erstellte die Roche Pharma AG epidemiologische Modelle zur Ermittlung der Inzidenz von laBCC und smBCC in Deutschland. Die nachfolgend beschriebenen Modelle berücksichtigen unter anderem verfügbare Registerdaten, eine epidemiologische Extrapolation sowie Resultate aus einer Hauttumorzentren-Befragung in Deutschland.

Berechnung der Anzahl Basalzellkarzinom Patienten in Deutschland

Zur Schätzung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Vismodegib wurde ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell erstellt. Prävalenz- und Mortalitätsdaten konnten hierfür mangels Stichhaltigkeit nicht verwendet werden. Mangels Verfügbarkeit von Daten zur Inzidenz von BCC erfolgte eine Prognose dieser Zahlen im Rahmen einer von der Roche Pharma AG unterstützten und initiierten Untersuchung des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH (BIPS) in Bremen [79]. Diese Studien-Resultate sollen demnächst publiziert werden. Daten zur Häufigkeit des BCC konnten nach Anfragen des BIPS aus insgesamt 14 Landeskrebsregistern erhoben werden. Damit die beobachtete Veränderung der Inzidenz des BCC sicher von der Aufbauphase einiger Krebsregister abgegrenzt werden konnte und um die eingeschlossenen Diagnosejahre für alle Krebsregister einheitlich zu halten, wurden ausschließlich Daten aus den Jahren 2003-2009 verwendet. Zudem wurden nur Register berücksichtigt, für die nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts eine Vollzähligkeit von mindestens 95% für die Gesamtheit der aufgezeichneten Krebserkrankungen vorlag [80]. Basierend auf diesen Einschlusskriterien wurden Daten aus insgesamt acht Landeskrebsregistern in die Analyse eingeschlossen. Dieser gepoolte Datensatz stellte mit einer Bezugsbevölkerung von 25,66 Millionen einen Anteil von 31% der bundesdeutschen Bevölkerung dar.

Zur Berechnung altersgruppenspezifischer Inzidenzraten für das BCC in den Jahren 2003-2009, wurden die aus den Krebsregisterdaten ermittelten Fallzahlen durch die entsprechenden Bevölkerungszahlen der Studienregion [81] dividiert.

Die Prognose der Inzidenzentwicklung des BCC ist aufgrund der Einführung des Hautkrebsscreenings in Deutschland im Jahr 2008 mit großer Unsicherheit behaftet. Frühere Screening-Programme bewirkten typischerweise, durch die verbesserte Detektion der Erkrankung, einen scheinbaren Anstieg der Inzidenz zu Beginn des Früherkennungsprogramms und später wieder einen Rückgang der Erkrankungszahlen auf das Ausgangsniveau [82]. Die Annahme eines linearen Trends zur Vorausberechnung der Inzidenzraten führt deshalb in frühen Phasen des Screening-Programms zu einer starken Überschätzung der prognostizierten Fallzahlen. Um den Einfluss des „Screening-Effekts“ in der Prognose der BCC-Fallzahlen zu berücksichtigen, wurde ein Lin-Log Modell verwendet, welches einen logarithmischen Anstieg der Inzidenz modellierte und dadurch den möglicherweise nur kurzfristig eintretenden Screening-Effekt abschwächte. Die jährlichen altersspezifischen Inzidenzraten wurden mittels dieses Modells bis 2014 extrapoliert [80]. Eine Prognose der Inzidenzraten über 2014 hinaus, ist aufgrund des kurzen Zeitraumes aus welchem die Basis-Daten stammen (2003-2009) nicht belastbar und wurde seitens des BIPS nicht durchgeführt [79].

Die jährliche altersgruppenspezifische Schätzung der bundesweiten BCC-Fallzahlen wurde durch die Multiplikation der prognostizierten Inzidenzraten mit den prognostizierten Bevölkerungszahlen [83] berechnet. Dies ergab für das Jahr 2013 eine geschätzte Patientenzahl von 120.708, jedoch ohne Berücksichtigung der erfahrungsgemäß hohen Rezidivraten/Zweitumorraten beim BCC. Rezidivfälle/Zweitumore werden in

Krebsregistern nicht registriert; in der Literatur werden jedoch Raten von ca. 30% genannt [27, 28]. Um die versorgungsrelevante BCC-Inzidenz zu ermitteln wurden deshalb die geschätzten jährlichen altersspezifischen Patientenzahlen mit dem Faktor 1,3 multipliziert [28]. Dies ergibt eine geschätzte Gesamthäufigkeit von 156.920 Fällen für das Jahr 2013.

Schätzung der Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom

Zur Häufigkeit des bis dato nicht bzw. uneinheitlich definierten laBCC existieren außerhalb der Zulassungsstudie von Vismodegib weder Register- noch Studiendaten. Um den Anteil der laBCC Fälle an der Gesamtzahl der BCC Erkrankungen abzuschätzen, wurden deshalb Daten einer retrospektiven Befragung der Deutschen Hautkrebszentren Essen, Gera und Ludwigshafen zur Häufigkeit der Behandlung von laBCC und BCC Patienten in den Jahren 2007-2010 verwendet [80]. Aus den Anteilen der laBCC Patienten in den drei Zentren wurde ein mit der Fallzahl des jeweiligen Hautkrebszentrums gewichteter, gepoolter Schätzer berechnet. Dies ergab eine Rate von 1,01% laBCC Patienten [80] und für das Jahr 2013 eine Gesamtzahl von 1.586 laBCC Fällen. Es ist davon auszugehen, dass die an den großen Hauttumorzentren behandelten Patienten einen höheren Anteil schwerer BCC-Erkrankungen aufweisen als die Gesamtheit aller BCC Patienten. Deshalb stellt der hier berechnete Anteil der laBCC Fälle tendenziell eine Überschätzung dar.

Bei der Berechnung der Zielpopulation ergaben sich Unsicherheiten, die durch Modellszenarien quantifiziert wurden (d.h. durch die Angabe einer Spannbreite für die Größe der Zielpopulation). Für die Modellszenarien wurde zum einen alternativ auch ein lineares Modell zur Prognose der BCC Patienten verwendet. Dies ergab für das Jahr 2013 insgesamt 189.082 geschätzte BCC Erkrankungen (anstelle von 156.920 bei Verwendung des lin-log Modells). Zum anderen wurde um eine alternative Schätzung des Anteils der laBCC Fälle zu erhalten aus den zuvor erwähnten Landeskrebsregister-Daten als Surrogat der Anteil der Tumore im Stadium T4 ausgewertet. Diese werden als Tumore definiert, welche tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen infiltrieren [84]. Der berechnete Anteil betrug 0,18% und war somit deutlich geringer als der durch die Hauttumorzentren-Befragung erhaltene Wert (1,01%). Dies deutet darauf hin, dass das verwendete Surrogat für die Berechnung der laBCC Patientenzahlen ungeeignet ist oder dass die Daten der Zentrenbefragung massiv in Richtung schwerer BCC Erkrankungen verzerrt sind.

Aus den unterschiedlichen Modellszenarien ergab sich für das Jahr 2013 eine untere und obere Grenze von 287-1.912 laBCC Patienten in Deutschland. Da jedoch wie zuvor erwähnt eine lineare Extrapolation der Inzidenzraten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt und nicht bekannt ist ob das Tumorstadiums T4 als Surrogat für laBCC geeignet ist, stellt die Schätzung von 1.586 laBCC Fällen in Deutschland für das Jahr 2013 den wahrscheinlich am nächsten bei der Wahrheit liegenden Wert dar.

Schätzung der Patientenpopulation mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Der Anteil der smBCC Fälle wurde aus den zuvor erwähnten Landeskrebsregister-Daten geschätzt. Für insgesamt 51.929 Patienten lagen Informationen vor, welche eine eindeutige Zuordnung in smBCC positive/negative Fälle erlaubten. Davon wurden bei 69 Patienten (0,13%) smBCC nachgewiesen. Daraus ergab sich für das Jahr 2013 eine geschätzte Gesamtzahl von 210 smBCC Fällen.

Um eine Unsicherheitsspanne für die smBCC Patientenzahl zu berechnen wurden wiederum alternative Modellszenarien erstellt, indem (a) ein lineares Modell zur Prognose der BCC Patienten verwendet wurde und (b) der Anteil der smBCC Patienten an allen BCC Patienten mittels anderer Quellen bestimmt wurde. Die Verwendung eines linearen Modells ergab wie zuvor erwähnt eine geschätzte Anzahl von 189.082 BCC-Fällen. Eine alternative Schätzung für den Anteil der smBCC Patienten ergab sich aus der Berücksichtigung früher publizierter Werte [11] und betrug 0,12%. Eine zweite alternative Schätzung ergab sich aus der oben erwähnten Befragung der deutschen Hautkrebszentren in Essen, Gera und Ludwigshafen. Dieser Anteil betrug 0,01% und war somit viel geringer als jener, welcher sich aus den Register-Auswertungen ergab (0,13%).

Aus den unterschiedlichen Modellszenarien ergab sich für das Jahr 2013 eine untere und obere Grenze von 17-253 smBCC Patienten in Deutschland. Da jedoch die lineare Extrapolation der Inzidenzraten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt und die Daten der Landeskrebsregister den robustesten Schätzwert ergeben, stellt die Schätzung von 210 smBCC Fällen in Deutschland für das Jahr 2013 den plausibelsten Wert dar.

Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2018

Basierend auf beobachteten Daten							
Jahr	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Jährliche BCC-Inzidenz ^{a,b}	68406	77546	81373	86459	90927	107730	114944
Jährliche Anzahl laBCC Erkrankungen ^c	900	1021	1071	1136	1196	1416	1511
Jährliche Anzahl smBCC Erkrankungen ^d	120	136	143	151	159	188	200
Modellierte Daten (für 2013-2018)							
Jahr	2013	2014	2015*	2016*	2017*	2018*	
Jährliche BCC-Inzidenz ^{a,b}	120708	123599	126833	129897	132961	136025	
Jährliche Anzahl laBCC Erkrankungen ^c	1586	1625	1666	1706	1746	1787	
Jährliche Anzahl smBCC Erkrankungen ^d	210	216	220	225	230	236	

a: Die Prognose der BCC-Inzidenz erfolgte durch das BIPS, Bremen innerhalb einer von der Roche Pharma AG unterstützten Untersuchung. Die registrierten BCC Neuerkrankungen aus insgesamt acht epidemiologischen Landeskrebsregistern aus den Jahren 2003-2009 wurden gesondert nach Altersgruppen durch die Bevölkerungszahlen im Einzugsgebiet der Register dividiert um die altersgruppenspezifischen BCC Inzidenzraten zu berechnen. Diese wurden anschließend mittels eines lin-log Modells gefittet und bis zum Jahr 2014 extrapoliert. Die Multiplikation der prognostizierten Inzidenzraten mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen ergab die geschätzten BCC-Patientenzahlen jedoch ohne Berücksichtigung der erfahrungsgemäß hohen Neuerkrankungs- und Rezidivraten [79-81, 83].

b: Um die versorgungsrelevante Inzidenz zu ermitteln wurde entsprechend Literaturangaben eine durchschnittliche Neuerkrankungs-/Rezidivrate von ca. 30% angenommen. Diese muss zu den angegebenen Zahlen hinzugerechnet werden und ist hier nicht abgebildet [27, 28].

c: Der Anteil der Patienten mit laBCC wurde aus einer retrospektiven Befragung der Hauttumorzentren Essen, Gera und Ludwigshafen abgeschätzt und belief sich auf 1,01% aller BCC-Fälle [80].

d: Der Anteil der Patienten mit smBCC konnte aus den gesammelten Landeskrebsregister-Daten abgeschätzt werden und belief sich auf 0,13% aller BCC-Fälle [80].

*Die Fallzahlen für die Jahre 2015-2018 basierten auf einem zusätzlichen Extrapolationsschritt und sind von geringer Validität. Aufgrund des kurzen Zeitraums aus welchem die beobachteten Modellierungsdaten stammten (2003-2009), erschienen Prognosen über das Jahr 2014 hinaus als prinzipiell unzulässig und wurden von Seiten des BIPS nicht durchgeführt [79, 80].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der steigenden BCC Inzidenzraten ist mit einem Anstieg der Fallzahlen in den nächsten Jahren zu rechnen. Eine Prognose der BCC Fallzahlen über das Jahr 2014 hinaus schien aufgrund des kurzen Zeitraumes aus welchem die Basis-Daten stammten (2003-2009) unzulässig und wurde von Seiten des BIPS nicht durchgeführt [79]. Da für das Nutzenbewertungsdossier jedoch Voraussagen bis zum Jahr 2018 erforderlich waren, wurde ein weiterer Extrapolationsschritt vorgenommen. Das für die Prognose von 2015-2018 gewählte Modell unterstellt einen linearen deterministischen zeitlichen Trend mit einem autoregressiven Modell für Abweichungen [80]. Die dieser Prognose zugrunde gelegten Informationen beinhalteten zusätzlich zu den beobachteten Daten auch die prognostizierten Werte bis 2014.

Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2013-2018, lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom[§]

2013	2014	2015	2016	2017	2018
1.586 (287-1912)	1.625 (295-2020)	1.666*	1.706*	1.746*	1.787*

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

*Diese Fallzahlen basierten auf einem zusätzlichen Extrapolationsschritt und sind von geringer Validität. Aufgrund des kurzen Zeitraums aus welchem die beobachteten Modellierungsdaten stammten (2003-2009), erschienen Prognosen über das Jahr 2014 hinaus als prinzipiell unzulässig und wurden von Seiten des BIPS nicht durchgeführt. Deshalb wurden für diese Fallzahlen keine Unter- und Obergrenze berechnet.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2012-2018, metastasiertes Basalzellkarzinom[§]

2013	2014	2015	2016	2017	2018
210 (17-253)	216 (18-267)	220*	225*	230*	236*

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

*Diese Fallzahlen basierten auf einem zusätzlichen Extrapolationsschritt und sind von geringer Validität. Aufgrund des kurzen Zeitraums aus welchem die beobachteten Modellierungsdaten stammten (2003-2009), erschienen Prognosen über das Jahr 2014 hinaus als prinzipiell unzulässig und wurden von Seiten des BIPS nicht durchgeführt. Deshalb wurden für diese Fallzahlen keine Unter- und Obergrenze berechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vismodegib	1.412

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2011 69.637.277 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert [85]. Die Versichertenanzahl im privaten Bereich (PKV) liegt nach aktuellem Geschäftsbericht des Verbands der privaten

Krankenversicherung bei 8.976.300 Bürgern für das Jahr 2011 [86]. Aus der Anzahl an gesetzlich versicherten Bürgern (69.637.277) und privat versicherten Bürgern (8.976.300) ergibt sich eine Gesamtanzahl von privat und gesetzlich Versicherten in Deutschland von 78.613.577. D. h., im Jahr 2011 waren 89% der Versicherten in Deutschland gesetzlich krankenversichert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2011 angenommen. Die Roche Pharma AG nimmt zudem an, dass das Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten für die ca. 3 Millionen Bürger in Deutschland, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden, ebenfalls diesem Niveau entspricht.

In Tabelle 3-3 sind für das Jahr 2013 **1.586** Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 89% GKV-Patienten in Deutschland sind also **1.412** dieser Patienten im Jahr 2013 gesetzlich krankenversichert.

Zusammenfassung: Anteil an GKV-Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom

Auf dieser Grundlage rechnet die Roche Pharma AG für das Jahr 2013 mit 1.412 (=Zielpopulation) GKV-Patienten mit laBCC, für die eine Behandlung mit Vismodegib gemäß Zulassung infrage kommt.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013

	Anzahl der Patienten
Inzidenz Patienten mit laBCC	1.586
Anteil GKV-Patienten (89%)	1.412
GKV-Patienten mit laBCC	1.412

Metastasiertes Basalzellkarzinom

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vismodegib	187

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2011 69.637.277 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert [85]. Die Versichertenanzahl im privaten Bereich (PKV) liegt nach aktuellem Geschäftsbericht des Verbands der privaten Krankenversicherung bei 8.976.400 Bürgern für das Jahr 2011 [86]. Aus der Anzahl an

gesetzlich versicherten Bürgern (69.637.277) und privat versicherten Bürgern (8.976.400) ergibt sich eine Gesamtanzahl von privat und gesetzlich Versicherten in Deutschland von 78.613.677. D. h., im Jahr 2011 waren 89% der Versicherten in Deutschland gesetzlich krankenversichert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2011 angenommen. Die Roche Pharma AG nimmt zudem an, dass das Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten für die ca. 3 Millionen Bürger in Deutschland, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden, ebenfalls diesem Niveau entspricht.

In Tabelle 3-4 sind für das Jahr 2013 **210** Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 89% GKV Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom in Deutschland sind also **187** dieser Patienten im Jahr 2013 gesetzlich krankenversichert.

Zusammenfassung: Anteil an GKV-Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Auf dieser Grundlage rechnet die Roche Pharma AG für das Jahr 2013 mit 187 (=Zielpopulation) GKV-Patienten mit smBCC, für die eine Behandlung mit Vismodegib gemäß Zulassung infrage kommt.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013

	Anzahl der Patienten
Inzidenz Patienten mit smBCC	210
Anteil GKV-Patienten (89%)	187
GKV-Patienten mit smBCC	187

Entwicklung der Zielpopulation 2013 bis 2018

Die Roche Pharma AG nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-9 an. Der Anteil der Patienten in der GKV wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Zielpopulation laBCC und smBCC, 2013-2018

		2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz	laBCC	1.586	1.625	1.666	1.706	1.746	1.787
	smBCC	210	216	220	225	230	236
Anteil GKV-Patienten (89%)	laBCC	89%					
	smBCC	89%					
GKV-Patienten	laBCC	1.412	1.446	1.483	1.518	1.554	1.590
	smBCC	187	192	196	200	205	210

Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vismodegib	laBCC	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	1.412
	smBCC	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	187

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In der seltenen Indikation laBCC und der sehr seltenen Indikation smBCC besteht ein unbefriedigter therapeutischer Bedarf von erheblichem Ausmaß. Diesen Patienten stehen nach dem derzeitigen Stand der Medizin nur noch supportive Maßnahmen zur Verfügung, jedoch keine Therapie, die das Potential besitzt, eine Besserung oder Heilung der Erkrankung herbeizuführen. Mit Vismodegib steht für diese Patienten nun erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, welches eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ermöglicht: „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care – the greatest advance in therapy yet seen for this disease.“ [58].

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden durch die systematische Leitlinien- und Literaturrecherche identifizierte Leitlinien und wissenschaftliche

Publikationen [41, 42] sowie per Handsuche in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) recherchierte Publikationen herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Die in Abschnitt 3.2.3 genannten Informationen stammen sämtlich aus

- a) öffentlich zugänglichen Quellen wie z. B. epidemiologischen Registern,
- b) im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche [74] identifizierten wissenschaftlichen Publikationen oder
- c) einer durch die Roche AG in Auftrag gegebenen epidemiologischen Untersuchung [79].

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Schwippen V, Werner J, et al. Short German guidelines: basal cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6 Suppl 1:S2-4. Epub 2008/09/26.
- [2] Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005;353(21):2262-9. Epub 2005/11/25.
- [3] Archontaki M, Stavrianos SD, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Vassiliadis V, Liapakis IE, et al. Giant basal cell carcinoma: Clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. Anticancer Research. 2009;29(7):2655-63.
- [4] Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. Journal of skin cancer. 2011;2011:328615. Epub 2010/12/15.
- [5] Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann R-D, Klein M, Werner J, et al. S2k - Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut. Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Version 03/2012). JDDG - Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2013;11(Supplement 3):11-6.
- [6] Amin SH, Tibes R, Kim JE, Hybarger CP. Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma. Laryngoscope. 2010;120(12):2456-9. Epub 2010/10/12.
- [7] Long SD, Kuhn MJ, Wynstra JH. Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp. Computerized Medical Imaging and Graphics. 1993;17(6):469-71.
- [8] So PL, Tang JY, Epstein EH. Novel investigational drugs for basal cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(9):1099-112. Epub 2010/07/29.

- [9] Varga E, Korom I, Rasko Z, Kis E, Varga J, Olah J, et al. Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century. *Journal of skin cancer*. 2011;2011:392151. Epub 2010/12/15.
- [10] Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer metastasis reviews*. 2004;23(3-4):389-402. Epub 2004/06/16.
- [11] Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*. 2006;12(5):7. Epub 2006/09/12.
- [12] Sonntag M, Reifenberger J, Megahed M, Schulte KW. Ulcus terebrans. Therapiemöglichkeiten und ihre Grenzen [Ulcus terebrans. Therapy options and their limits]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2004;55(10):983-5.
- [13] Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ*. 2003;327(7418):794-8. Epub 2003/10/04.
- [14] Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71. Epub 1988/06/01.
- [15] McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. *Current topics in developmental biology*. 2003;53:1-114. Epub 2003/01/02.
- [16] Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nature reviews Genetics*. 2001;2(6):458-68. Epub 2001/06/05.
- [17] Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(6):303-12. Epub 2009/05/16.
- [18] Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Developmental biology*. 1999;205(1):1-9. Epub 1999/01/12.
- [19] Murone M, Rosenthal A, de Sauvage FJ. Hedgehog signal transduction: from flies to vertebrates. *Exp Cell Res*. 1999;253(1):25-33. Epub 1999/12/02.
- [20] Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(4):237-50.
- [21] Kallassy M, Toftgard R, Ueda M, Nakazawa K, Vorechovsky I, Yamasaki H, et al. Patched (ptch)-associated preferential expression of smoothed (smoh) in human basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res*. 1997;57(21):4731-5. Epub 1997/11/14.
- [22] Teh MT, Blaydon D, Chaplin T, Foot NJ, Skoulakis S, Raghavan M, et al. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. *Cancer Res*. 2005;65(19):8597-603. Epub 2005/10/06.
- [23] Undén AB, Zaphiropoulos PG, Bruce K, Toftgard R, Stahle-Backdahl M. Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1997;57(12):2336-40. Epub 1997/06/15.
- [24] Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(10):743-54. Epub 2008/09/25.
- [25] Brill TJ, Kaufmann R. Maligne epitheliale Tumoren. *Derma-Net Online 2013 - Aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte Ein fortlaufend aktualisiertes Online-Lehrbuch mit freiem kostenlosen Zugang [Internet]*.

- 2013 [Zugriffsdatum: 20.03.2013];[1-17 pp.]. Verfügbar unter: http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel1_2/Kap_1_2_2.pdf.
- [26] Wengler U, Siegfried W. METASTASIERTES BASALIOM Metastasizing basal cell carcinoma. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1990;115(11):418-21.
- [27] Stang A, Ziegler S, Buchner U, Ziegler B, Jockel KH, Ziegler V. Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach. Int J Dermatol. 2007;46(6):564-70. Epub 2007/06/07.
- [28] de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. Arch Dermatol. 2012;148(3):347-54. Epub 2012/03/21.
- [29] Kaufmann R. Management of epithelial dermatologic neoplasia. Onkologie. 1998;21(1):36-43.
- [30] Sterry W, European Dermatology Forum Guideline, Committee. Guidelines: the management of basal cell carcinoma. Eur J Dermatol. 2006;16(5):467-75. Epub 2006/11/15.
- [31] Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R-D, Schwipper V, Werner J, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. Tübingen: Deutsche Krebsgesellschaft, ADO Leitlinien. 2005.
- [32] Rass K, Tilgen W. Treatment of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2008;624:296-318.
- [33] Reifenberger J, Ruzicka T. Basalzellkarzinom. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Hrsg. Dermatologie und Venerologie. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. S. 1250-9.
- [34] Margo CE, Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. Survey of ophthalmology. 1993;38(2):169-92.
- [35] Affleck AG, Gore A, Millard LG, Perks AGD, Kulkarni K, Chan S. Giant primary basal cell carcinoma with fatal hepatic metastases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007;21(2):262-3.
- [36] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [37] Hartman R, Hartman S, Green N. Long-term survival following bony metastases from basal cell carcinoma: Report of a case. Archives of dermatology. 1986;122(8):912-4.
- [38] Veness MJ. Advanced non-melanoma skin cancers of the head and neck: An overview on management. Cancer Forum. 2006;30(3):195-201.
- [39] Rodriguez C, Barriuso V, Chan LS. Extensive basal cell carcinoma with probable bone metastasis. Cutis. 2007;80(1):60-6.
- [40] Göppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. Journal of skin cancer. 2011;2011:650258. Epub 2011/01/22.
- [41] AMS GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom. München: AMS GmbH, 2013.
- [42] PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und – Evaluation in den Anwendungsgebieten: - metastasierendes Basal Cell Carcinoma; - advanced Basal Cell Carcinoma; - Gorlin-Goltz Syndrome. Mannheim: PharmaLex GmbH, 2011.

- [43] Trakatelli M, Morton CA, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K, et al. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee “Basal Cell Carcinoma” of the European Dermatology Forum. 2011.
- [44] Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):394-401. Epub 2006/08/29.
- [45] Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):35-48. Epub 2008/07/03.
- [46] NCCN Guidelines. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers, Version 2.2012. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012.
- [47] Cancer Council Australia. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. Clinical Practice Guide. 2008:1-183.
- [48] Rieger UM, Schlecker C, Pierer G, Haug M. Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision. *Tumori.* 2009;95(2):258-63.
- [49] Cohen B, Weiss G, Yin H. Basal cell carcinoma (BCC) causing spinal cord compression. *Dermatol Online J.* 2000;6(1):12. Epub 2001/05/01.
- [50] Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):149-51. Epub 2005/01/01.
- [51] Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2004;18(3):334-6.
- [52] Ebbesen M, Andersen S, Pedersen BD. Further Development of Beauchamp and Childress’ Theory Based on Empirical Ethics. *J Clinic Res Bioeth.* 2012;S6:e001.
- [53] Bryarly RC, Jr., Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1980;88(1):40-3.
- [54] Fantini F, Gualdi G, Cimitan A, Giannetti A. Metastatic basal cell carcinoma with squamous differentiation: Report of a case with response of cutaneous metastases to electrochemotherapy. *Archives of dermatology.* 2008;144(9):1186-8.
- [55] Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):715-9. Epub 1991/05/01.
- [56] Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. *Journal of Dermatology.* 2011;38(1):97-100.
- [57] von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):1043-60. Epub 1984/06/01.
- [58] Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2225-6. Epub 2012/06/08.
- [59] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1164-72. Epub 2009/09/04.
- [60] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(23):2171-9.

- [61] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012 [Zugriffsdatum: 14.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm.
- [62] Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency; 2013.
- [63] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration (FDA): NDA 203388 Priority Review Designation, 2011. In: Application Number: 203388Orig1s000 Administrative and Correspondence Documents. 2012 [Zugriffsdatum: 23.04.2013]:[114-5 pp.]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf.
- [64] Department of Health and Human Services. Prescription Drug User Fee Act; Public Meeting. Food and Drug Administration; 2011. S. 56201-5.
- [65] Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. U.S. Food and drug administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic Basal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2013;19(9):2289-93. Epub 2013/03/22.
- [66] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Hautkrebscreening. Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Prävention“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008 [Zugriffsdatum: 20.02.2013]. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-580/2008-03-31-Abschluss-Hautkrebscreening.pdf>.
- [67] Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 20.03.2013]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile.
- [68] Europäische Hautkrebsstiftung. PRESSEMELDUNG - EU-Studie beweist: 30 Prozent mehr Hautkrebs als erwartet.2011 [Zugriffsdatum: 10.07.2013]. Verfügbar unter: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Pressemeldung_ESCF_HellerHautkrebs.pdf.
- [69] Deutsche Krebsgesellschaft. Basalzellkarzinom (Basaliom). Krebsarten A-Z [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_hautkrebs_basaliom,107802.html.
- [70] Onmeda-Redaktion. Basaliom (Basalzellkarzinom): Definition. Onmeda Ratgeber: Krebs [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.onmeda.de/krankheiten/basaliom.html>.
- [71] Rütten S, Wentscher U, Hofmann J. Was ist ein Basaliom? TK Online - Krankheiten A bis Z [Internet]. 2013 [Zugriffsdatum: 25.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-b/basaliom/26810>.
- [72] Deutsche Krebsgesellschaft. Nachricht - Nicht mehr „nur“ Krankheit der Älteren. 2012 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: http://www.krebsgesellschaft.de/news_detail,,215960,detail.html.
- [73] Deutsche Krebshilfe. Hautkrebs-Screening, Fakten. 2013 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.hautkrebs-screening.de/allgemein/hautkrebs/fakten.php#Basalzellkrebs>.

- [74] AMS GmbH. Systematische Recherche zur Identifizierung von Publikationen zur Epidemiologie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa: Rechercheprotokoll und Bericht. München: AMS GmbH, 2012.
- [75] American Academy of Dermatology. Basal cell carcinoma: Diagnosis, treatment, and outcome. 2013 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments/a---d/basal-cell-carcinoma/diagnosis-treatment/basal-cell-carcinoma-diagnosis-treatment-and-outcome>.
- [76] National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Basal Cell Carcinoma of the Skin Treatment. 2012 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/skin/HealthProfessional/page4>.
- [77] Skin Cancer Foundation. Basal Cell Carcinoma Treatment Options. 2013 [Zugriffsdatum: 21.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/basal-cell-carcinoma/bcc-treatment-options>.
- [78] Spates ST, Mellette JR, Jr., Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(6):650-2. Epub 2003/06/06.
- [79] Eberle A, Luttmann S, Pohlabein H. Studie zur Epidemiologie des Basalzell-Karzinoms in Deutschland (Abschlussbericht). Bremen: BIPS – Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung GmbH, 2012.
- [80] Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vismodegib (Erivedge®). 2013.
- [81] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. 2013 [Zugriffsdatum: 15.05.2013]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.html>.
- [82] Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):201-11. Epub 2011/11/15.
- [83] Statistisches Bundesamt. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009 [Zugriffsdatum: 20.03.2013]. Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- [84] Edge SB, Fritz AG, Byrd DR, Greene FL, Trotti A, Compton CC. Cutaneous Squamous Cell/other Cutaneous Carcinoma Staging Form. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC), Hrsg. Cancer Staging Manual. 7. Auflage: Springer; 2010. S. 1-4.
- [85] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2011 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 23. April 2012. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, 2012.
- [86] Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. Rechenschaftsbericht der Privaten Krankenversicherung 2011. Köln: Verband der Privaten Krankenversicherung e.V., 2012.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im folgenden Kapitel werden die Kosten für eine Therapie mit Vismodegib und für die zweckmäßige Vergleichstherapie – BSC – für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) dargestellt.

Unter Best Supportive Care wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA „die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [1]. BSC ist selbstverständlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns in der supportiven Therapie des laBCC und smBCC und patientenindividuell im Krankheitsverlauf verschieden. Eine Vielzahl von Behandlungsoptionen kommt in Frage.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sind neben den tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten von Vismodegib auch die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten von BSC im Anwendungsgebiet zu quantifizieren [2]. Hierzu müssen üblicherweise angewandte Behandlungsoptionen sowie die Häufigkeit, der Modus und die Dauer ihres Einsatzes (patientenindividuell) unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite identifiziert werden. Zur Operationalisierung von BSC wurde eine qualitative Marktforschungsstudie mit behandelnden Ärzten durchgeführt [3].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Vismodegib + BSC	laBCC	Vismodegib: Einmal täglich BSC: abhängig von BSC-Maßnahmen	Vismodegib: kontinuierlich BSC: abhängig von BSC-Maßnahmen	Vismodegib: 285 Tage BSC: 365 Tage
	smBCC	Vismodegib: Einmal täglich BSC: abhängig von BSC-Maßnahmen	Vismodegib: Einmal täglich BSC: abhängig von BSC-Maßnahmen	Vismodegib: 285 Tage BSC: 365 Tage
BSC	laBCC	abhängig von BSC-Maßnahmen	abhängig von BSC-Maßnahmen	365 Tage
	smBCC	abhängig von BSC-Maßnahmen	abhängig von BSC-Maßnahmen	365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Vismodegib

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

Die Behandlungsdauer bis zur Krankheitsprogression wird daher anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß IRF in der klinischen Studie SHH4476g (ERIVANCE) bestimmt. Zur Bestimmung des PFS werden die Ergebnisse des final-konfirmatorischen Datenschnitts von ERIVANCE verwendet. Das PFS gemäß IRF beträgt 9,5 Monate sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC [5]. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wurde diese Monatsangabe in Tage umgerechnet (Annahme: ein Monat entspricht 30 Tagen). Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 285 Tagen für Vismodegib.

Letztendlich muss sich jedoch die Behandlungsdauer am tatsächlichen Versorgungsgeschehen in der GKV orientieren. [6].

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

Vor der Verfügbarkeit von Vismodegib war BSC alleiniger Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Behandlung des laBCC und smBCC. BSC wird in seiner Gesamtheit kontinuierlich eingesetzt (365 Tage, also auch über den Progress mit Vismodegib hinaus), auch wenn einige Therapieoptionen nur im Akutfall angewendet werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vismodegib + BSC	laBCC	Vismodegib: 285 Tage BSC: 365 Tage
	smBCC	Vismodegib: 285 Tage BSC: 365 Tage
BSC	laBCC	365 Tage
	smBCC	365 Tage

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vismodegib + BSC	laBCC	Vismodegib: 42.750 mg (285 Gaben) BSC: 365 Tage, patientenindividuell verschieden
	smBCC	Vismodegib: 42.750 mg (285 Gaben) BSC: 365 Tage, patientenindividuell verschieden
BSC	laBCC	365 Tage, patientenindividuell verschieden
	smBCC	365 Tage, patientenindividuell verschieden

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch von Vismodegib

Vismodegib ist im Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem-Index (ATC-Index) (amtliche deutsche Fassung 2013) noch nicht aufgeführt [7]. Es liegt keine DDD vor.

Es wird daher der Jahresdurchschnittsverbrauch von Vismodegib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt. Laut Fachinformation wird Vismodegib in einer Dosis von 150 mg pro Tag (eine Hartkapsel täglich) verabreicht [4].

Angaben zum Verbrauch von BSC

BSC ist patientenindividuell verschieden und eine Vielzahl von Behandlungsoptionen wird eingesetzt. In Abschnitt 3.3.3 findet sich eine beispielhafte Übersicht über die einzelnen Behandlungsoptionen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme

der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vismodegib + BSC	laBCC	Vismodegib: Erivedge® 150 mg Hartkapsel, 28 Stk., 9.127,31 €	Vismodegib: 7.941,56 € (1,89 €/ mg) BSC: 1.055,98 €
	smBCC	BSC: Therapiekosten von BSC je Patient und Jahr	
BSC	laBCC	Therapiekosten von BSC je Patient und Jahr	1.055,98 €
	smBCC	Therapiekosten von BSC je Patient und Jahr	1.055,98 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) [8].

Angaben zu den Kosten für Vismodegib (Erivedge®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe [9], in Höhe von 9.127,31 € folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 1.184,00 € Rabatt³ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und Lauer-Taxe vom 15.05.2013 [9].

Daraus ergibt sich ein Betrag von 7.941,56 € pro Packung.

³ Berechnet sich aus 16 % Rabatt auf einen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 7.400,00 €. Gemäß der aktuellen Gesetzgebung soll der erhöhte Rabatt von 16 % noch bis 31.12.2013 gültig sein.

Angaben zu den Kosten für BSC

BSC ist patientenindividuell sehr verschieden. Es wurde versucht, mit Hilfe einer Ärztebefragung die Therapierealität in Deutschland abzubilden. Die von Kantar Health durchgeführte Studie „Best Supportive Care bei aBCC“ ist eine qualitative Marktforschungsstudie, die in Deutschland im September 2012 durchgeführt wurde, um zu operationalisieren, welche unterstützenden Therapiemaßnahmen bei Patienten mit laBCC und smBCC durchgeführt werden [3]. Des Weiteren wurde eine Quantifizierung der Kosten von der Roche Pharma AG vorgenommen [10].

Kosten für Patienten mit laBCC

In der nachfolgenden Übersicht sind die häufigsten Symptome eines Patienten mit laBCC aufgeführt, die von den befragten Ärzten genannt wurden. Der Anteil der Patienten, welche diese Symptome aufweisen, ergibt sich ebenfalls aus der Ärztebefragung. Die Gesamtkosten pro Patient pro Jahr für BSC ergeben sich durch Multiplikation der Patientenanteile mit den Kosten pro Patient pro Jahr für jedes einzelne Symptom und anschließender Addition der Einzelprodukte.

Tabelle 3-15: Therapiekosten für BSC bei Patienten mit laBCC

Symptome, die bei laBCC Patienten auftreten und mit BSC behandelt werden	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Schmerzen	63%	409,89 €
Wundheilungsstörungen	56%	65,90 €
Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen	27%	2.259,74 €
Ulzerationen	17%	566,37 €
Blutungen	14%	80,07 €
Psychische Beschwerden	12%	264,89 €
Juckreiz	6%	190,53 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr (= \sum (Anteil der Patienten x Kosten pro Patient pro Jahr))		1.055,98 €

Im Folgenden werden für jedes einzelne Symptom die Therapieoptionen aufgelistet, die von den befragten Ärzten zur Behandlung genannt wurden. Der Anteil der Patienten ergibt sich aus der Ärztebefragung oder basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG, falls eine Herleitung auf Basis der Ärztebefragung nicht möglich war. Die Gesamtkosten pro Patient pro Jahr für jedes einzelne Symptom ergeben sich durch Multiplikation der Patientenanteile mit den Kosten pro Patient pro Jahr für jede einzelne Therapieoption und anschließende Addition der Einzelprodukte.

Kosten für die Behandlung von Schmerzen

Tabelle 3-16: Therapiekosten zu Behandlung von Schmerzen bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung von Schmerzen	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Ibuprofen	47%	145,96 €
Tramadol	46%	142,79 €
Metamizol/Novaminsulfon	19%	357,12 €
Fentanyl	19%	1.062,70 €
Paracetamol	13%	44,90 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		409,89 €

Insgesamt leiden 63% der Patienten an Schmerzen (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten für die einzelnen Optionen zur Behandlung von Schmerzen basiert auf der Ärztebefragung [3]. Auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013) [9] und der Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen wurden die Kosten quantifiziert. Hierbei wurden gesetzlich vorgeschriebene Rabatte berücksichtigt und das jeweils für die GKV günstigste Präparat des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen [11-15]. Für Paracetamol wird angenommen, dass es für Patienten mit laBCC erstattet wird.

Kosten für die Behandlung von Wundheilungsstörungen

Tabelle 3-17: Therapiekosten zu Behandlung von Wundheilungsstörungen bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Wundheilungsstörungen		
Antiseptika	60%	26,46 €
Hydrokolloidverband (z. B. Varihesive extra dünn, Purilon Gel, Comfeel)	36%	83,48 €
Antibiotika oral (z. B. Cefalexin, Cefuroxim, Cefpodoxim)	17%	62,56 €
Antibiotika i. v. (z. B. Flucloxacillin)	2%	466,79 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		65,90 €

Insgesamt leiden 56% der Patienten an Wundheilungsstörungen (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten für die einzelnen Optionen zur Behandlung von Wundheilungsstörungen basiert auf der Ärztebefragung [3]. Aus Praktikabilitätsgründen wurden die Antiseptika mit Hilfe des Arzneimittelverordnungs-Reports (AVR) quantifiziert [16], da in die Kategorie der Antiseptika eine Vielzahl an Wirkstoffen und Handelsformen fällt. Die im AVR angegebenen Kosten basieren auf Apothekenverkaufspreisen und sind eine Näherung. Eine Vielzahl dieser

Substanzen ist bereits als Generikum verfügbar. Aufgrund von möglichen Rabattvereinbarungen sind die tatsächlichen Kosten für die GKV daher nur eingeschränkt zu ermitteln.

Für die Hydrokolloidverbände wurden die Kosten des günstigsten der drei genannten angegeben (Varihesive extra dünn). Die Quantifizierung erfolgte auf Basis der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013) [9] und internen Annahmen der Roche Pharma AG.

Für die oralen und intravenösen Antibiotika wurden die Kosten auf Basis der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013) [9] und der jeweiligen Fachinformationen für Cefalexin, Cefuroxim, Cefpodoxim und Flucloxacillin bestimmt [17-20]. Hierbei wurden gesetzlich vorgeschriebene Rabatte berücksichtigt und das jeweils günstigste Präparat des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen. Die befragten Ärzte gaben an, dass eine Akuttherapie mit einem oralen Antibiotikum drei- bis viermal im Jahr erfolgt. Es wurde bei den Berechnungen eine dreimalige Akuttherapie pro Jahr angenommen. Bei den oralen Antibiotika wurde jeweils das günstigste der drei Wirkstoffe (Cefuroxim) herangezogen.

Kosten für die Behandlung von Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen

Tabelle 3-18: Therapiekosten zu Behandlung von Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen		
Palliative chirurgische Maßnahmen	95%	2.360,00 €
Botulinumtoxin	5%	354,83 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		2.259,74 €

Insgesamt leiden 27% der Patienten an Funktionsverlust und Funktionseinschränkungen (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten für die einzelnen Optionen zur Behandlung von Funktionsverlusten und Funktionseinschränkungen basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Die Kosten für palliative chirurgische Maßnahmen (z. B. zur Reduktion der Tumormasse) wurden anhand der DRG J10A („Plastische Operation an Haut, Unterhaut und Mamma bei bösartiger Neubildung“) [21] und anhand des Bundesbasisfallwertes für 2013 [22] errechnet. Dies kann jedoch nur als Näherung dienen da die Kosten in Abhängigkeit vom Schweregrad, Ort und Anzahl der Läsionen stark variieren können. Für Botulinumtoxin (Botox[®]) wurden die Kosten auf Basis der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013) [9] und der Fachinformationen bestimmt [23]. Hierbei wurden gesetzlich vorgeschriebene Rabatte berücksichtigt. Es wurden die reinen medikamentösen Kosten berücksichtigt.

Kosten für die Behandlung von Ulzerationen

Tabelle 3-19: Therapiekosten zu Behandlung von Ulzerationen bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Ulzerationen		
Antiseptische Therapie, desinfizierende Maßnahmen, Wundmanagement, lokale Maßnahmen	100%	566,37 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		566,37 €

Insgesamt leiden 17% der Patienten an Ulzerationen (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten zur Behandlung von Ulzerationen basiert auf der Ärztebefragung [3]. Die Kosten wurden mit Hilfe der für den ambulanten Bereich maßgeblichen Vergütungsregelung dargestellt (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2013). Hierbei wurde die EBM-Kennziffer 10330 („Komplex Wundbehandlung“) zugrunde gelegt (770 Punkte) [24]. Um die mit einem Punktwert versehenen Leistungen in Kosten ausdrücken zu können, muss auf den bundeseinheitlichen Basisfallwert zurückgegriffen werden. Für das Jahr 2013 wurde dieser auf 3,5363 Cent festgelegt [25]. Des Weiteren wurde eine kontinuierliche Wundbehandlung zweimal pro Woche angenommen und auf ein Jahr hochgerechnet. Da die EBM-Kennziffer „mindestens 5 persönliche Arzt-Patienten-Kontakte im Behandlungsfall“ [24] umfasst, kann sie somit 20,8 Mal pro Jahr abgerechnet werden.

Kosten für die Behandlung von Blutungen

Tabelle 3-20: Therapiekosten zu Behandlung von Blutungen bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Blutungen		
Elektrokauterisation	30%	51,63 €
Umstechung	30%	51,63 €
Transfusionen (Erythrozyten-Konzentrate)	20%	21,22 €
Gelaspon®	20%	224,25 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		80,07 €

Insgesamt leiden 14% der Patienten an Blutungen (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten für die einzelnen Optionen zur Behandlung von Blutungen basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Für Elektrokauterisation wurde die EBM-Kennziffer 10341 („Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung“,

365 Punkte) und für Umstechung die EBM-Kennziffer 02301 („Kleinchirurgischer Eingriff II und/oder primäre Wundversorgung mittels Naht“, 365 Punkte) zugrunde gelegt [24]. Es wurden jeweils vier Interventionen pro Jahr angenommen. Für Erythrozyten-Konzentrat-Transfusionen wurde ebenfalls auf eine EBM-Kennziffer zurückgegriffen: 02110 („Erst-Transfusion“, 600 Punkte) [24]. Es wurde eine Transfusion pro Jahr angenommen. Wiederum bildet der Basisfallwert von 3,5363 Cent für 2013 die Grundlage für die Kostenberechnung [25]. Für die Anwendung von Gelaspon® wurden die Kosten auf Basis der Lauer-Taxe (Stand: 15.05.2013) [9] und der Fachinformation quantifiziert [26]. Es wurde ein Verbrauch von 15 Schwämmen pro Jahr angenommen.

Kosten für die Behandlung von psychischen Beschwerden

Tabelle 3-21: Therapiekosten zu Behandlung von psychischen Beschwerden bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Psychische Beschwerden		
Psychische Betreuung	10%	2.046,63 €
Antidepressiva	50%	120,45 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		264,89 €

Insgesamt leiden 12% der Patienten an psychischen Beschwerden (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten zur Behandlung von psychischen Beschwerden basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Es wird angenommen, dass von den Patienten, die an psychischen Beschwerden leiden, nur sehr wenige mit psychischer Betreuung behandelt werden. Nur die Hälfte werden mit Antidepressiva behandelt und die verbleibenden Patienten sind unbehandelt. Für die psychische Betreuung wurde die EBM-Kennziffer 35200 („Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung)“) zugrunde gelegt (2.315 Punkte) und die maximale Anzahl von 25 Sitzungen herangezogen [24]. Wiederum bildet der Basisfallwert von 3,5363 Cent für 2013 die Grundlage für die Kostenberechnung [25]. Für die Quantifizierung der Kosten für Antidepressiva wurde wiederum auf den AVR zurückgegriffen und eine chronische Therapie angenommen [16].

Kosten für die Behandlung von Juckreiz

Tabelle 3-22: Therapiekosten zu Behandlung von Juckreiz bei Patienten mit laBCC

Therapieoptionen zu Behandlung der jeweiligen Symptome	Anteil der Patienten	Kosten pro Patient pro Jahr
Juckreiz		
Corticosteroide	60%	171,55 €
Antihistaminika	20%	215,35 €
Neuroleptika	20%	222,65 €
Gesamtkosten pro Patient pro Jahr		190,53 €

Insgesamt leiden 6% der Patienten an Juckreiz (siehe Tabelle 3-15). Der Anteil der Patienten für die einzelnen Optionen zur Behandlung von Juckreiz basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Für die Ermittlung der Kosten zur Behandlung von Juckreiz wurde für Corticosteroide, Antihistaminika und Neuroleptika der AVR herangezogen und eine chronische Therapie angenommen [16]. Nicht alle Antihistaminika werden von der GKV erstattet. Es wird jedoch angenommen, dass für die Antihistaminika, die bei Patienten mit laBCC verordnet werden, eine Erstattung gegeben ist.

Kosten für Patienten mit smBCC

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der folglich geringen Erfahrung der Ärzte bei der Behandlung des smBCC war eine Quantifizierung der Kosten von BSC auf Grundlage der Ärztebefragung nicht möglich. Näherungsweise wird deshalb für die BSC-Kosten bei smBCC-Patienten angenommen, dass sie den BSC-Kosten bei laBCC-Patienten entsprechen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl

bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vismodegib + BSC	laBCC		Keine	
	smBCC			
BSC	laBCC		-	
	smBCC			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Vismodegib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an [4].

Gemäß Fachinformation von Vismodegib muss Folgendes für die zusätzlichen GKV-Leistungen berücksichtigt werden:

„Bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms. Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die mit Erivedge behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Erivedge besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Erivedge routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.“ [4].

Regelmäßige dermatologische Kontrolluntersuchungen sind integraler Bestandteil jeder Behandlung bzw. Nachsorge eines Patienten mit laBCC oder smBCC und wurden aus diesem Grund nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Vismodegib + BSC	Vismodegib: keine BSC: -
BSC	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-24 werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen benannt.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Vismodegib + BSC	laBCC	81.890 €	117.020.410 €
	smBCC	81.890 €	15.559.047 €
BSC	laBCC	1.056 €	1.508.995 €
	smBCC	1.056 €	200.636 €

1: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (laBCC: 1.429 / smBCC: 190), die mit Vismodegib behandelt werden könnten. Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich ambulant behandelten Patienten (laBCC: 319 / smBCC: 47) sind in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV werden von der Roche Pharma AG für die ersten 12 Monate nach Markteinführung dargestellt. Ausgehend von der Markteinführung am 01.07.2013 wird demnach der Zeitraum zwischen Juli 2013 und Juni 2014 betrachtet. Dabei werden die in Tabelle 3-9 (Siehe Abschnitt 3.2.3) dargestellten laBCC und smBCC Patienten für das erste Jahr nach Zulassung jeweils zur Hälfte berücksichtigt (der betrachtete Zeitraum umfasst 6 Monate aus 2013 und 6 Monate aus 2014). Ausgehend von einer monatlichen Gleichverteilung der dargestellten Zielpopulation in den Jahren 2013 und 2014 geht die Roche Pharma AG davon aus, dass die Zielpopulation im betrachteten Zeitraum 1.429 Patienten mit laBCC und 190 Patienten mit smBCC beträgt.

Für die Jahrestherapiekostenberechnung wurde unterstellt, dass Restmedikamente nicht verworfen werden.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Vismodegib:

Bei einer Behandlungsdauer von 285 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Vismodegib für eine ununterbrochene Therapie auf 285 Tabletten. Die Kosten für die GKV betragen pro Packung (28 Hartkapseln á 150 mg) 7.941,56 € und pro Tablette 283,63 €. Daraus ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 80.834 € für Vismodegib. Die Gesamttherapiekosten ergeben sich aus den Arzneimittelkosten für Vismodegib und den Jahrestherapiekosten für BSC (1.056 €). Die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient belaufen sich für Vismodegib auf 81.890 € (siehe Tabelle 3-26). Bei einer Zielpopulation im ersten Jahr von 1.429 Patienten mit laBCC ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 117.020.410 €. Bei einer Zielpopulation im ersten Jahr von 190

Patienten mit smBCC ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 15.559.047 €

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von BSC

Die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie betragen 1.056 € (siehe Tabelle 3-26). Bei einer Zielpopulation im ersten Jahr von 1.429 Patienten mit laBCC ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 1.508.995 €. Bei einer Zielpopulation im ersten Jahr von 190 Patienten mit smBCC ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 200.636 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Herleitung der Versorgungsanteile

Die relevante Zielpopulation für die Jahre 2013 bis 2018 für eine Therapie mit Vismodegib wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Die Versorgungsanteile werden ebenfalls für die ersten 12 Monate nach Markteinführung betrachtet (siehe Abschnitt 3.3.5 für die Herleitung der Zielpopulation).

Behandlungsanteile mit Vismodegib

Für die ersten 12 Monate nach Markteinführung geht die Roche Pharma AG von einem durchschnittlichen Behandlungsanteil von 24% der laBCC Patienten und 28% der smBCC Patienten aus. Auf Basis der angenommenen Behandlungsanteile für den betrachteten Zeitraum werden demnach 343 Patienten mit laBCC und 53 Patienten mit smBCC eine Therapie mit Vismodegib erhalten.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Vismodegib für eine Therapie von schwangeren oder stillenden Patientinnen kontraindiziert. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten mit laBCC oder smBCC [5, 27] ist davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund

dieser Einschränkungen keine Therapie mit Vismodegib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

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

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Aufteilung ambulant/stationär

Für die Aufteilung der Patienten in ambulant und stationär behandelte Patienten sind derzeit kaum Datenquellen verfügbar. Allerdings geht die Roche Pharma AG aufgrund der oralen Formulierung von Vismodegib und der Art der Erkrankung von einer regelhaften ambulanten Therapie von Patienten mit laBCC oder smBCC aus.

Die Annahme über die Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich wird durch eine Marktforschungsstudie von Genactis SAS [28], die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt wurde, gestützt. Laut dieser Marktforschungsstudie werden im stationären Bereich 7% der laBCC-Patienten und 12% der smBCC-Patienten behandelt, wohingegen 93% der laBCC-Patienten und 88% der smBCC-Patienten eine ambulante Therapie erhalten.

Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Vismodegib, Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten mit laBCC	Anzahl der Patienten mit smBCC
Zielpopulation GKV	1.429	190
Behandlungsanteile mit Vismodegib (24%/28%)	343	53
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%)	343	53
Versorgungsanteil Vismodegib an Zielpopulation	343 (\cong 24% der GKV-Zielpopulation)	53 (\cong 28% der GKV-Zielpopulation)
davon ambulant (93%/88%)	319	47
davon stationär (7%/12%)	24	6
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. Die erste Prozentzahl in der ersten Spalte bezieht sich auf laBCC und die zweite Prozentzahl auf smBCC.		

Entwicklung der Versorgungsanteile bis 2018

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass die maximalen Behandlungsanteile für Vismodegib im Jahr 2017 erreicht werden. (61% bei laBCC-Patienten, 66% bei smBCC Patienten). Bei der Abschätzung der Behandlungsanteile bezieht sich die Roche Pharma AG auf die Ergebnisse der quantitativen Marktforschungsstudie “Basalzellkarzinom T2” [29].

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

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile für die ersten 12 Monate nach Markteinführung

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vismodegib + BSC	laBCC	81.890 €	26.122.821 €
	smBCC	81.890 €	3.848.817 €

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Kosten für eine Therapie mit Vismodegib 81.890 € sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC. Bei einer Gesamtpatientenpopulation im ersten Jahr nach Markteinführung von 319 ambulant behandelten Patienten mit laBCC und 47 ambulant behandelten Patienten mit smBCC unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile von Vismodegib, wie oben dargestellt, ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV von 26.122.821 € für laBCC-Patienten und 3.848.817 € für Patienten mit smBCC.

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt fallen geringer aus als die Werte, welche in Abschnitt 3.3.5 (Angaben zu den Jahrestherapiekosten) dargestellt werden. Dies liegt daran, dass die Anzahl der ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile geringer ausfällt als die potentielle Patientenpopulation.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ad Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Therapiedauer von Vismodegib leiten sich aus dem Abschnitt Therapiedauer der Fachinformation ab [4]. Die Werte für die IRF-bewertete Ansprechrate wurden dem CSR der ERIVANCE-Studie entnommen [5]. Für BSC wurde auf die Erkenntnisse einer qualitativen Marktforschungsstudie zurückgegriffen. Die von Kantar Health durchgeführte Studie „Best Supportive Care bei fortgeschrittenem BCC“ ist eine qualitative Marktforschungsstudie, die in Deutschland im September 2012 durchgeführt wurde, um konkret zu operationalisieren, welche besten unterstützenden Therapiemaßnahmen bei Patienten mit laBCC und smBCC durchgeführt werden. Die Studie bestand dabei aus zwei Phasen: In der ersten Phase wurden zwölf Einzelexplorationen mit onkologisch tätigen Dermatologen (neun Teilnehmer) und internistischen Onkologen (drei Teilnehmer) in zwei deutschen Städten (Berlin und Frankfurt am Main) durchgeführt. In der zweiten Phase wurde den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse aus der ersten Phase nochmals in einer Feedback-Befragung per E-Mail zu kommentieren bzw. zu evaluieren. Die Aufteilung der Symptome und die zur Behandlung verwendeten Therapieoptionen wurden aus dieser Studie entnommen [3].

Ad Abschnitt 3.3.2

Da noch keine DDD für Vismodegib vorliegt, wurde auf die Dosierung in der Fachinformation zurückgegriffen. BSC ist als patientenindividuell verschieden anzusehen.

Ad Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe [9] (Stand: 15.05.2013). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen [8]. Für den Rabatt

durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.01.2013 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,75 €) [9]. Die potentielle Änderung des Rabatts nach § 130a Abs. 1a SGB V wurde dabei nicht berücksichtigt.

Bei BSC wurden zusätzlich noch EBM-Kennziffern [24] und der Arzneimittelverordnungs-Report 2012 [16] als Quellen genutzt.

Ad Abschnitt 3.3.4

Laut Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Vismodegib an [4].

Ad Abschnitt 3.3.5

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

Ad Abschnitt 3.3.6

Zu erwartende Versorgungsanteile für Vismodegib innerhalb des Anwendungsgebiets

Die von Genactis SAS durchgeführte Studie „aBCC Market Landscaping“ ist eine internationale Marktforschungsstudie, die in den Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, UK und Australien im August und September 2010 durchgeführt wurde, um das therapeutische Gebiet fortgeschrittenes Basalzellkarzinom besser zu erkunden [28]. Insgesamt wurden in der Studie 72 internistische Onkologen, Chirurgen und Dermatologen befragt, wobei in Deutschland zwölf Teilnehmer in die Studie eingeschlossen wurden. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentierte dabei drei unterschiedliche Patientenfälle mit laBCC oder smBCC. Die teilnehmenden Ärzte dokumentierten dabei retrospektiv insgesamt 213 Patientenfälle mit laBCC oder smBCC, wobei in Deutschland 36 Patientenfälle erhoben wurden. Von den 36 in Deutschland dokumentierten Patientenfällen entfielen 28 auf die lokal fortgeschrittene und acht auf die metastasierte Therapiesituation. Der Anteil der Patienten, die ambulant und stationäre behandelt wurden, wurde aus dieser Studie entnommen.

Die quantitative Marktforschungsstudie „Basalzellkarzinom T2“ wurde im Oktober/November 2012 von der Psyma International Medical Marketing Research GmbH [29] bundesweit durchgeführt. Ziel dieser Studie war es die aktuelle Verordnungspraxis und die Wahrnehmung neuer Therapieoptionen im Bereich aBCC zu ermitteln. Insgesamt haben an dieser Marktforschungsstudie 74 Dermatologen mit onkologischem Schwerpunkt und Internisten mit onkologischem Schwerpunkt teilgenommen. Den teilnehmenden Ärzten wurde in dieser Studie ein anonymisiertes Produktprofil („Produkt X“) vorgelegt. Auf dieser

Grundlage wurde von den teilnehmenden Ärzten die Abschätzung vorgenommen wie viele der Patienten (in Prozent) mit laBCC und smBCC eine Therapie mit Vismodegib nach Zulassung erhalten werden. Die maximalen Behandlungsanteile für Vismodegib innerhalb des Anwendungsgebietes wurden dieser Studie entnommen.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Vismodegib entnommen [4].

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 21. Februar 2013. 2013 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf.
- [3] Kantar Health. Tiefeninterviews: Best Supportive Care bei aBCC. Kantar Health, 2012.
- [4] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [5] Genentech Inc. A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. SHH4476g Clinical Study Report. 2011.
- [6] Deutscher Bundestag - 17. Wahlperiode. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss) zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung – Drucksachen 17/6906, 17/7274 – Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz – GKV-VStG). Berlin: Deutscher Bundestag; 2011.
- [7] Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: 2013.
- [8] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2013.
- [9] WEBAPO® LAUER-Taxe [Online-Datenquelle]. Lauer-Fischer GmbH. 2013. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [10] Roche Pharma AG. Übersicht: Kosten für BSC - Berechnungen der Roche Pharma AG. 2013.
- [11] AbZ-Pharma GmbH. Paracetamol AbZ 500 mg Tabletten. Fachinformation [online]. 2008;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].

- [12] AbZ-Pharma GmbH. Ibuprofen AbZ 400/600/800 mg Filmtabletten. Fachinformation [online]. 2010;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [13] HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG. Fentanyl Hennig® 25 µg/h, - 50 µg/h, - 75 µg/h, - 100 µg/h transdermales Pflaster Fachinformation. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [14] Libra-Pharm GmbH. Tramadol LIBRAPHARM® Tropfen, 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [15] Ratiopharm GmbH. Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg. Fachinformation [online]. 2011;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [16] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg. Springer. 2012.
- [17] HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Cefuroxim Heumann. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [18] Ratiopharm GmbH. Cephalexin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten Cephalexin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [19] STADAPharm GmbH. Cefpodoxim STADA® 100 mg/- 200 mg Filmtabletten Fachinformation. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [20] Stragen PHARMA GmbH. Fluclox Stragen 1 g/- 2 g. Fachinformation [online]. 2011;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [21] Fallpauschalen-Katalog. G-DRG Version 2013. [Online-Datenquelle]. 2013 [Zugriffsdatum: 20.03.2013]. Verfügbar unter: http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013.
- [22] GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2013. 2012 [Zugriffsdatum: 26.04.2013]. Verfügbar unter: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2013.pdf.
- [23] Allergan Pharmaceuticals Ireland. BOTOX® 100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Fachinformation [online]. 2012;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [24] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Wirkung vom 01. April 2013. Zuletzt geändert: März 2013. 2013 [Zugriffsdatum: 28.05.2013]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/8156.html>.
- [25] Erweiterter Bewertungsausschuss. BESCHLUSS des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15./30. August 2012 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2013. 2012.
- [26] Chauvin ankerpharm GmbH. GELASPON® Strip Gebrauchsanweisung. Fachinformation [online]. 2009;URL: <http://www.bausch-lomb.de/de-DE/Produkte/Haut-und-Wundheilung/Blutstillung/> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [27] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2171-9.

- [28] Genactis SAS. Global Report aBCC Market Landscaping: Patient's Characteristics. 2010.
- [29] Psyma International Medical Marketing Research GmbH. Basalzellkarzinom T2 - Erivedge im Zeitreihenvergleich | November 2012: Konzepttest Erivedge®: Einsatzbereitschaft. 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Vismodegib übernommen [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Vergessene Dosen

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

Dauer der Behandlung

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vismodegib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Für

diese Patientenpopulationen sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler

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

Kriterien für eine Frau im gebärfähigen Alter (WCBP)

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

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

Hinweise

Für eine Frau im gebärfähigen Alter

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

Eine Frau im gebärfähigen Alter muss verstehen, dass:

- Vismodegib ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt,
- sie Vismodegib nicht anwenden darf, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant,
- sie innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Vismodegib einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen muss, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde,
- sie während der Behandlung monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen muss, auch wenn Sie amenorrhöisch geworden ist,
- sie während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht schwanger werden darf,
- sie in der Lage sein muss, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen,

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

Für Männer

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

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

Für medizinisches Fachpersonal (HCP)

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

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Männer

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

Schwangerschaftstests

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

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen bei Frauen im gebärfähigen Alter

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

Trainingsmaterialien

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

Wirkungen auf die postnatale Entwicklung

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

Blutspende

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

Samenspende

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

Wechselwirkungen

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

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

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

Sonstige Bestandteile

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vismodegib

Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida), können die Löslichkeit von Vismodegib verändern und seine Bioverfügbarkeit verringern. Es wurden jedoch keine formalen klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung der gastralen pH-Wert verändernden

Substanzen auf die systemische Exposition von Vismodegib durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit solchen Substanzen ist es unwahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Vismodegib-Dosis diesen Expositionsverlust ausgleicht. Wird Vismodegib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor, H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazidum angewendet, kann die systemische Exposition von Vismodegib verringert sein. Der Effekt auf die Wirksamkeit von Vismodegib ist nicht bekannt. Patienten mit Achlorhydrie sind diesem potenziellen Effekt auch ausgesetzt.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Vismodegib ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) und der Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme CYP2C9 und CYP3A4 ist. Wird Vismodegib gleichzeitig verabreicht mit Hemmern des P-gp (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Verapamil, Cyclosporin), von CYP2C9 (Amiodaron, Fluconazol oder Miconazol) oder von CYP3A4 (Boceprevir, Clarithromycin, Conivaptan, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin oder Voriconazol), kann die systemische Verfügbarkeit von Vismodegib und das Auftreten von Vismodegib-bedingten unerwünschten Ereignissen erhöht sein. Wenn Vismodegib gleichzeitig mit CYP-Induktoren verabreicht wird (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), kann die Verfügbarkeit von Vismodegib verringert sein (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Wirkung von Vismodegib auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Kontrazeptive Steroide

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

Wirkungen auf spezifische Enzyme und Transporter

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

In vitro war CYP2C8 die empfindlichste CYP-Isoform für die Vismodegib-Inhibierung. Trotzdem haben Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Krebspatienten gezeigt, dass die systemische Exposition von Rosiglitazon (einem CYP2C8-Substrat) bei

gleichzeitiger Verabreichung mit Vismodegib nicht verändert wird. Daher kann eine CYP-Enzym-Inhibierung durch Vismodegib *in vivo* ausgeschlossen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

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

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

Bei Schwangerschaft oder überfälliger Menstruation

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

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

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

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

Männer

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

Im Folgenden sind empfohlene Verhütungsmethoden aufgeführt:

- Injektion eines Hormondepots,

- Eileitersterilisation,
- Vasektomie,
- intrauterine Methoden.

Im Folgenden sind empfohlene Barrieremethoden aufgeführt:

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

Nicht zutreffend.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

„Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter

„besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“ [2]

Der EPAR ist in Modul 5 im Verzeichnis „Dok-Zulassungsbehoerden“ hinterlegt. Im Abschnitt 4 des EPAR werden die Bedingungen wie die Erstellung eines Periodic Safety Update Reports näher erläutert.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Wichtige erkannte Risiken		
Teratogenität	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Überwachung der Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Erivedge auf länderspezifischer Basis im Rahmen der nationalen Gesetzgebung Beschleunigte Meldung aller Schwangerschaften als schwerwiegendes Ereignis Weltweite zentrale Datensammlung (Sicherheitsdatenbank) und Meldung von Schwangerschaften mit den Schwangerschaftsformularen aus den 	<u>Fachinformation</u> Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit. <u>Schwangerschaftsverhütungsprogramm</u> <ul style="list-style-type: none"> Informationsbroschüre für Ärzte Informationsbroschüre für Patienten Erinnerungskarte für Patienten Erinnerungskarte für medizinisches Fachpersonal Maßnahmen zur Empfängnisverhütung

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<p>Informationsbroschüren für Ärzte</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung aller Schwangerschaften bis zum Ende und in Fällen von Geburtsfehlern bis zur endgültigen Diagnose <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Erivedge Schwangerschaftsverhütungsprogramm ist ein laufendes Programm, über das im PSUR berichtet wird 	<ul style="list-style-type: none"> Empfohlener regelmäßiger Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen Die Verfahren sind auf alle von Roche gesponserten Studien und alle Härtefallprogramme (Compassionate Use) anzuwenden.
Muskelkrämpfe	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meldung aller Fälle von Muskelkrämpfen Untersuchung der demografischen Daten in PSUR pro Land Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Durchführung einer nicht-klinischen Forschungsstudie (12-1060) mit strukturell verwandten, aber potenteren Zusammensetzungen als Ersteinschätzung des potenziellen Mechanismus von Muskelkrämpfen. <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der nicht-klinischen Studie (12-1060) werden im DSUR im März 2014 veröffentlicht. 	<p><u>Fachinformation</u></p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>
Wichtige mögliche Risiken		
Entwicklungsstörungen nach der Geburt	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meldung aller Fälle postnataler Entwicklungsstörungen Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>	<p><u>Fachinformation</u></p> <p>Abschnitte</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>4.3 Gegenanzeigen</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften und</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit.</p>
Beeinträchtigung der Fertilität	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meldung von Fällen beeinträchtigter Fertilität 	<p><u>Fachinformation</u></p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung und Nachbeobachtung von Amenorrhöe-Fällen, die im Rahmen klinischer Studien und spontanen Sicherheitsberichten gemeldet wurden und über die eine unabhängige interne Expertengruppe befinden wird • Klinische Untersuchungen im Rahmen der MO25616-Studie, falls möglich, zur Evaluierung von Patientinnen mit unregelmäßiger Menstruation oder Amenorrhöe, einschließlich Abdomen-Ultraschall und Serum-Hormon-Untersuchung. Die Serum-Hormon-Untersuchung sollte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ follikelstimulierendes Hormon (FSH). ○ Luteinisierungshormon (LH). ○ Estradiol (E2). ○ Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). • Es sind nicht-klinische Fertilitätsstudien geplant, um dieses Risiko genauer zu beschreiben • Meldung aller Amenorrhöe-Ereignisse in der RegiSONIC-Studie <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ CSR: Dez. 2020 • Abschließender Bericht der nicht-klinischen Fertilitätsstudie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okt. 2015 	<p>Anwendung</p> <p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p><u>Gebrauchsinformation</u></p> <p>Die Packungsbeilage enthält Informationen für Anwender, die mit den Informationen in der Fachinformation übereinstimmen.</p>
Zweite primäre Malignität	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von Fällen einer zweiten primären Malignität 	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sind nicht-klinische Studien zur Kanzerogenität geplant, um dieses Risiko genauer zu beschreiben • Zweite primäre Malignitäten, die im Rahmen der Studie MO25616 gemeldet wurden, werden durch eine Expertengruppe beurteilt, um eine unabhängige Meinung einzuholen • Meldungen im Rahmen der RegiSONIC-Studie über zweite primäre Malignitäten, die vom Prüfarzt als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ CSR: Dez. 2020 • Bericht über die nicht-klinische Studie zur Kanzerogenität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okt. 2017 	<p>Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>
Plattenepithelkarzinom	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller Fälle mit Plattenepithelkarzinom • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sind nicht-klinische Studien zur Kanzerogenität geplant, um dieses Risiko genauer zu beschreiben • Beurteilung der Fälle durch eine unabhängige interne Gruppe • Fälle mit Plattenepithelkarzinom, die im 	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<p>Rahmen der Studie MO25616 gemeldet wurden, werden durch eine Expertengruppe beurteilt, um eine unabhängige Meinung einzuholen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldungen im Rahmen der RegiSONIC-Studie über Plattenepithelkarzinome, die vom Prüfarzt als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ CSR: Dez. 2020 • Bericht über die nicht-klinische Studie zur Kanzerogenität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Okt. 2017 	
<p>Tod nicht näher bezeichneter Ursache / plötzlicher Tod / Herztod</p>	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von Fällen plötzlichen Herztods • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Fälle durch eine unabhängige interne Gruppe • Todesfälle mit nicht näher bezeichneter Ursache, plötzlicher Tod und Herztod, die im Rahmen der Studie MO25616 gemeldet wurden, werden durch eine Expertengruppe beurteilt, um eine unabhängige Meinung einzuholen • Meldung von Todesfällen mit nicht näher bezeichneter Ursache, plötzlicher Tod und Herztod die in der RegiSONIC-Studie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden <p>Meilensteine</p>	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ CSR: Dez. 2020 	
Zulassungsüberschreitende Anwendung für Medulloblastome bei Kindern	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller unerwünschten Ereignisse, die mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Medulloblastome bei Kindern assoziiert sind • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR 	<u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.3 Besondere Patientengruppen Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 2 Kinder und Jugendliche
Zulassungsüberschreitende Anwendung bei Basalzellkarzinomen, die für operativen Eingriff oder Bestrahlung geeignet sind	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller unerwünschten Ereignisse, die mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung bei Basalzellkarzinomen assoziiert sind, die für operativen Eingriff oder Bestrahlung geeignet sind • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR 	<u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 1 Was ist Erivedge?
Zulassungsüberschreitende Anwendung bei anderen Krebsarten	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller unerwünschten Ereignisse, die mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung bei anderen Krebsarten als Basalzellkarzinomen assoziiert sind • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Keine	<u>Fachinformation</u> Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 1 Was ist Erivedge und wofür wird es angewendet?

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Keratitis / Keratitis ulcerosa	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von Fällen mit Keratitis • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle, die im Rahmen der Studie MO25616 gemeldet wurden, werden durch eine Expertengruppe beurteilt, um eine unabhängige Meinung einzuholen • Meldung von Fällen mit Keratitis / Keratitis ulcerosa, die in der RegiSONIC-Studie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> ○ CSR: Dez. 2020 	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>
Fraktur	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von Fraktur-Fällen • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle, die im Rahmen der Studie MO25616 gemeldet wurden, werden durch eine Expertengruppe beurteilt, um eine unabhängige Meinung einzuholen • Meldung von Fraktur-Fällen, die in der RegiSONIC-Studie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden <p>Meilensteine</p> <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 	<p><u>Fach- und Gebrauchsinformation</u></p> <p>Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	2014 o CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: o CSR: Dez. 2020	
Venöse Thromboembolie (VTE)	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von VTE-Fällen • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller Fälle von venöser Thromboembolie (insbesondere tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) in der MO25616 und der RegiSONIC-Studie Meilensteine <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> o Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 o CSR: Juni 2015 • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> o CSR: Dez. 2020 	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.
Synkope	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller Synkope-Fälle • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung von Synkope-Fällen, die in der RegiSONIC-Studie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden. Meilensteine <ul style="list-style-type: none"> • RegiSONIC: <ul style="list-style-type: none"> o CSR: Dez. 2020 	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Hyponatriämie	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Meldung aller Hyponatriämie-Fälle • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Überwachung der Veränderungen von Laborergebnissen, einschl. Hyponatriämie, in der Studie MO25616. Meilensteine <ul style="list-style-type: none"> • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen (keine bekannte unerwünschte Arzneimittelreaktion)
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei Leberfunktionsstörungen	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse und Bericht über unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> <u>Weitere Studien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studie GP27839, eine laufende, von Roche gesponserte, offene Studie der Phase Ib zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren, einschließlich Leberzellkarzinome, und unterschiedlicher Nieren- oder Leberfunktionsfähigkeit • Meilensteine <ul style="list-style-type: none"> ○ GP27839 Studienbericht: März 2015 	<u>Fachinformation</u> Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen	<u>Routine-Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse und Bericht über unerwünschte 	<u>Fachinformation</u> Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<p>Ereignisse bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie GP27839, eine laufende, von Roche gesponserte, offene Studie der Phase Ib zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren, einschließlich Leberzellkarzinome, und unterschiedlicher Nieren- oder Leberfunktionsfähigkeit • Meilensteine <ul style="list-style-type: none"> ○ GP27839 Studienbericht: März 2015 	<p>Anwendung und</p> <p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Weitere Studien</u></p> <p>GP27839 ist eine von Roche gesponserte Studie der Phase Ib über Vismodegib bei Patienten mit unterschiedlicher Nieren- oder Leberfunktionsfähigkeit</p>
Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Analyse jeglicher in PSUR festgestellter Wechselwirkungen • Kumulierte und regelmäßige Prüfung in allen PSUR • Untersuchung der demografischen Daten in den PSUR pro Land <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trotz der geringen Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln wird Roche eine In-vivo-Studie (GP28465) durchführen, um die Auswirkungen eines Proton-Pumpen-Inhibitors, eines CYP3A4 / P-GP-Inhibitors und eines CYP2C9-Inhibitors auf die PK von Vismodegib zu untersuchen. • Eine zweite Studie zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln ist geplant, um die Auswirkung von Vismodegib auf die Exposition oraler Kontrazeptiva zu untersuchen. <p>Meilensteine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GP28465 Studienbericht: 	<p><u>Fachinformation</u></p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Gebrauchsinformation</u></p> <p>Abschnitt 2 Bei Anwendung von Erivedge mit anderen Arzneimitteln</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Februar 2015 • Zweite Studie zur Wechselwirkung auf orale Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienbericht Dez. 2018 	
Langzeitanwendung von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Basalzellkarzinom)	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Analyse in PSUR über unerwünschte Ereignisse bei Patienten unter Langzeitanwendung (über 1 Jahr) von Vismodegib. • Untersuchung der demografischen Daten (Alter und Geschlecht) in den PSUR pro Land. <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschließende Analyse der Studie SHH4476g bei Studienende; dies entspricht 30 Monate zusätzlicher Nachbeobachtung über die Primäranalyse hinaus. • Zwischenanalyse der Studie MO25616, nachdem 500 Patienten (einschl. Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom) die Möglichkeit hatten, bis zu 1 Jahr mit Vismodegib behandelt zu werden. • Studienbericht der MO25616 wird enthalten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rückbildung unerwünschter Ereignisse nach Ende der Behandlung ○ PK von Patienten mit persistierendem unerwünschtem Ereignis <p>Meilensteine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschließende Analyse der Studie SHH4476g: <ul style="list-style-type: none"> ○ Juni 2014 • MO25616: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorläufiger Sicherheitsbericht: Juni 2014 ○ CSR: Juni 2015 	<p><u>Fachinformation</u></p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p>

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Vismodegib-Exposition nach Ende der Behandlung	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</u> <ul style="list-style-type: none"> PK-Kohorte in Studie MO25616 zur weiteren Beurteilung der Dauer der Auswaschphase von Vismodegib nach Ende der Behandlung. Meilensteine: <ul style="list-style-type: none"> MO25616: <ul style="list-style-type: none"> CSR: Juni 2015 	<u>Fach- und Gebrauchsinformation:</u> Diese Dokumente machen auf die Risiken aufmerksam, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen. Basierend auf den Daten aus den Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden die Produktinformationen zu Erivedge bezüglich dieses Risikos angemessen aktualisiert.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 getroffenen Aussagen basieren auf der deutschen Fachinformation [1] sowie dem EU-RMP zu Erivedge[®]/Vismodegib.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Anhänge I-IV zum Assessment Report Vismodegib (Entwurf). European Medicines Agency, 2013.
- [3] Roche Pharma AG. EU-Risikomanagementplan Erivedge (RO5450815) Version 7.2. 2013.