

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vismodegib (Erivedge[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: laBCC und smBCC – Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte	14
Tabelle 1-9: laBCC und smBCC – Unerwünschte Ereignisse (UE)	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cuSCC	kutanes Plattenepithelkarzinom (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma)
CYP	Cytochrom P
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hh	Hedgehog
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
KI	Konfidenzintervall
laBCC	lokal fortgeschrittenes (locally advanced) Basalzellkarzinom
MCS	Summenscore der mentalen Komponenten (Mental Component Summary Score)
NEJM	New England Journal of Medicine
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
P-gp	P-Glykoprotein
PCS	Summenscore der physischen Komponenten (Physical Component Summary Score)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
SF-36	Short Form 36
smBCC	symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SVP	Schwangerschaftsverhütungs-Programm
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

US-EAP	United States Expanded Access Program
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


Name:	Prof. Dr. med. Jörg Ruof
Position:	Head Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3166
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vismodegib
Markenname:	Erivedge®
ATC-Code:	L01XX43

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

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 publiziert¹ und wie folgt kommentiert²: „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 auch der erste zugelassene Vertreter der neuen und innovativen Wirkstoffklasse der Hedgehog(Hh)-Signalweg-Inhibitoren und ermöglicht erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapie des laBCC und smBCC. 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.

Der Hh-Signalweg spielt während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle bei der Gewebedifferenzierung und Symmetriebildung. Bei Erwachsenen liegt dieser Signalweg normalerweise weitgehend inaktiv vor. Eine aktive Rolle spielt der Hh-Signalweg bei

¹ Ref. [1] und [2] Modul 2

² Ref. [3] Modul 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wachstums- oder Regenerationsvorgängen, z. B. der Knochen, der Gebärmutter, der Haarfollikel und der Geschmacksknospen. Eine pathologische Aktivierung des Hh-Signalweges, z. B. durch eine Mutation, kann zu einer unkontrollierten Zellproliferation und zur Entstehung von Tumoren führen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none">• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). <p><u>Abschnitt 5.1 spezifiziert die Indikationen smBCC und laBCC wie folgt:</u> Ein metastasiertes Basalzellkarzinom wurde definiert als ein Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphknoten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe ausgebreitet hat. 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.</p>	12.07.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zulassung von Vismodegib ist eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“. Gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss Roche die folgenden Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abschließen:

- Roche muss bis Juni 2014 eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der ERIVANCE-Studie (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der STEVIE-Studie mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr vorlegen.
- Roche muss bis Juni 2015 weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der STEVIE-Studie vorlegen.

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen und die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die FDA (Priority Review) als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-2-Studie (ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen.

Das CHMP kommentiert³: „A conditional marketing authorisation is granted to a medicinal product that fulfils an unmet medical need when the benefit to public health of immediate availability outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required.“

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

³ Ref [26] Modul 2

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none">• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).	<ul style="list-style-type: none">• BSC• BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 14. Juni 2012 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-017) mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden. 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.

Gemäß Beratungsprotokoll des G-BA und Brief vom 28.05.2013 ist die ZVT für laBCC und smBCC Patienten, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, Best Supportive Care. Da die Kriterien „nicht für Operation geeignet“ und „nicht für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Strahlentherapie geeignet“ jeweils für alle laBCC und smBCC Patienten zutreffen, wird BSC als ZVT für alle Patienten beider Indikationen betrachtet.

Unter BSC 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“. 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.

Da es weder in der Indikation laBCC noch bei smBCC Therapiealternativen gibt, erfüllt Vismodegib die Charakteristika eines „Solisten“. Das relationale Konzept der frühen Nutzenbewertung ist für die Beurteilung von Vismodegib deshalb eigentlich nicht durchführbar. Aufgrund der weitgehend fehlenden Datengrundlage für die Wirksamkeit und Sicherheit von BSC ist der vom G-BA empfohlene historische Vergleich gegen BSC von einer Evidenzasymmetrie gekennzeichnet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen) je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte für laBCC und smBCC basiert auf dem final-konfirmatorischen Datenschnitt der ERIVANCE-Studie. Die Herleitung des Zusatznutzens basiert auf einem historischen Vergleich gegen die ZVT BSC (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: laBCC und smBCC – Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte

laBCC			
	Vismodegib (n=63)	BSC (Historische Kontrolle)	Historischer Vergleich (Vismodegib vs. BSC)
Mortalität			
Medianes Gesamtüberleben [95%-KI]	Nicht erreicht (NE) [17,61;NE]	Nicht bekannt (NB)	Nicht durchführbar ¹ (ND)
1-Jahres-Überlebensrate [95%-KI]	91,6% [83,54;99,67]	NB	ND
Morbidität			
Objektive Ansprechrate (IRF ²) [95%-KI]	42,9% [30,5;56,0]	0 ³	+42,9%
Medianes PFS (IRF ²) [95%-KI]	9,5 Monate [7,39;11,93]	NB	ND
Lebensqualität			
SF-36 MCS	Keine signifikanten Ergebnisse	NB	ND
SF-36 PCS	Keine signifikanten Ergebnisse	NB	ND

Fortsetzung nächste Seite

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

smBCC			
	Vismodegib (n=33)	BSC (Historische Kontrolle)	Historischer Vergleich (Vismodegib vs. BSC)
Mortalität			
Medianes Gesamtüberleben [95%-KI]	Nicht erreicht (NE) [13,86;NE]	Nicht bekannt (NB)	Nicht durchführbar ¹ (ND)
1-Jahres-Überlebensrate [95%-KI]	75,5% [57,34;93,62]	NB	ND
Morbidität			
Objektive Ansprechrate (IRF ²) [95%-KI]	30,3% [15,6;48,2]	0 ³	+30,3%
Medianes PFS (IRF ²) [95%-KI]	9,5 [7,36;NE]	NB	ND
Lebensqualität			
SF-36 MCS	Keine signifikanten Ergebnisse	NB	ND
SF-36 PCS	Keine signifikanten Ergebnisse	NB	ND
¹ : Wenn die Wirksamkeit von BSC für einen Endpunkt nicht bekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar. ² : IRF: independent review facility, unabhängiges Gremium zur Bewertung des Tumoransprechens ³ : Für die Gesamtansprechrate wird auf Grund der nicht vorhandenen Evidenz für die Wirksamkeit von BSC und der nicht vorhandenen Evidenz für Spontanremissionen eine Wirksamkeit von Null angenommen.			

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse basiert auf dem final-konfirmatorischen Datenschnitt und dem 18-Monats-Datenschnitt der ERIVANCE-Studie, dem 150-Patienten-Datenschnitt der STEVIE-Studie und den Studien US-EAP und Phase 1 (Tabelle 1-9). Ein historischer Vergleich ist nicht durchführbar, da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht bekannt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: laBCC und smBCC – Unerwünschte Ereignisse (UE)

	ERIVANCE Finale Analyse	ERIVANCE 18 Monate	STEVIE 150 Patienten	US-EAP	Phase 1
Gesamtrate UE					
laBCC	100%	100%	94,9%	98,4%	100%
smBCC	100%	100%	100%	96,5%	100%
Gesamtrate Schwerwiegender UE					
laBCC	26,8%	39,4%	14,5%	14,5%	0%
smBCC	21,2%	24,2%	16,7%	15,8%	12,6%
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten					
laBCC	15,5%	22,5%	13%	8,1%	0%
smBCC	6,1%	15,2%	0%	3,5%	12,6%
Gesamtrate UE von CTCAE-Grad ≥ 3					
laBCC	46,5%	56,3%	36,2%	29%	0%
smBCC	33,3%	42,4%	50%	29,8%	37,6%
Gesamtrate UE von CTCAE-Grad =3					
laBCC	28,2%	32,4%	25,4%	17,7%	0%
smBCC	27,3%	33,3%	50%	22,8%	37,6%
Gesamtrate UE von CTCAE-Grad =4					
laBCC	9,9%	15,5%	6,5%	9,7%	0%
smBCC	3%	6,1%	0%	5,3%	12,6%
Gesamtrate UE von CTCAE-Grad =5					
laBCC	8,5%	8,5%	4,3%	1,6%	0%
smBCC	3%	3%	0%	1,8%	0%
Anzahl (%) Todesfälle¹					
laBCC	9 (12,6%)	12 (16,9%)	7 (5%)	1 (2%)	0 (0%)
smBCC	7 (21,2%)	15 (45,5%)	1 (8%)	2 (4%)	0 (0%)
Anzahl (%) Neoplasien¹					
laBCC	16 (22,5%)	20 (28,2%)	10 (7,2%)	11 (17,7%)	0 (0%)
smBCC	3 (9,1%)	4 (12,1%)	1 (8,3%)	0 (0%)	2 (25%)
Schwangerschaftsbezogene Ereignisse					
laBCC	0	0	0	0	0
smBCC	0	0	0	0	0
¹ : Keiner der bisher aufgetreten Todesfälle und keine der bisher aufgetretenen sekundären Neoplasien konnte bisher mit Vismodegib in Verbindung gebracht werden.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei den Indikationen laBCC und smBCC handelt es sich bei der Evidenzgenerierung um eine besondere Situation. Beide stellen seltene bzw. sehr seltene Krankheitsbilder dar, für die keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien existieren. Vismodegib wurde daher auf Basis einer einarmigen Studie die Zulassung erteilt. Die FDA ist auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzrate und den beobachteten Behandlungseffekten davon überzeugt, dass eine zweite Studie in diesen Indikationen praktisch unmöglich ist. Die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib beruht deshalb auf einem historischen Vergleich gegen die ZVT BSC. Bei der Bewertung der Evidenz sollte u.a. auch die Epidemiologie und der Stand der klinischen Forschung in einem Krankheitsbild

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berücksichtigt werden⁴. Die Evidenzbasis für einen Hinweis bei einem häufigen, gut erforschten Krankheitsbild erfordert demnach eine stärkere Datenbasis als beispielsweise bei den seltenen bzw. sehr seltenen Indikationen laBCC bzw. smBCC, für die bislang keine klinischen Studien durchgeführt worden sind. Roche vertritt daher die Position, dass der von Vismodegib gezeigte große Effekt und die erste überhaupt vorliegende Studie bei den Indikationen laBCC bzw. smBCC als Hinweis zu werten sind.

Mortalität

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich weder für laBCC noch für smBCC durchführbar. Der Zusatznutzen von Vismodegib wird daher für den Endpunkt Gesamtüberleben als **nicht quantifizierbar** bewertet.

MorbiditätlaBCC

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die **objektive Ansprechrate (ORR)**⁵ angenommen wurde, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 42,9% (IRF-bewertete ORR).

In der seltenen Indikation laBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertetes ORR im Vergleich zur ZVT BSC (Annahme: keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-)Nutzens dar. Damit liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für den Endpunkt IRF-bewertetes ORR vor.

smBCC

Da im historischen Vergleich keine Wirksamkeit von BSC auf die **objektive Ansprechrate (ORR)** angenommen wurde, entspricht der Behandlungseffekt von Vismodegib im Vergleich zu BSC 30,3%. (IRF-bewertete ORR).

In der sehr seltenen Indikation smBCC mit einem hohen therapeutischen Bedarf stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt IRF-bewertetes ORR im Vergleich zur ZVT BSC (Annahme: keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Damit liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für den Endpunkt IRF-bewertetes ORR vor.

⁴ Ref. [117] und [118] Modul 4

⁵ Die Patientenrelevanz der ORR wird in Modul 4 erläutert. Die unmittelbare Relevanz der ORR für den Patienten kann auch den Bildern im NEJM (Ref [22] und Ref [23] Modul 4) entnommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt **PFS** unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich weder für laBCC noch für smBCC durchführbar. Der Zusatznutzen von Vismodegib wird deshalb für den Endpunkt PFS als **nicht quantifizierbar** bewertet.

Lebensqualität

Da die Wirkung von BSC auf die mittels SF-36 gemessene Dimension **Lebensqualität** unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich weder für laBCC noch für smBCC durchführbar. Der Zusatznutzen von Vismodegib für den Endpunkt HRQoL wird deshalb als **nicht quantifizierbar** bewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Die vorliegenden Studien und die bisher gesammelten klinischen Erfahrungen weisen darauf hin, dass Vismodegib bei Patienten mit laBCC und smBCC durch ein günstiges Nutzen-Risikoprofil gekennzeichnet ist. Keiner der bisher aufgetreten Todesfälle und keine der bisher aufgetretenen sekundären Neoplasien konnte bisher mit Vismodegib in Verbindung gebracht werden. Der überwiegende Teil der UE bei laBCC und smBCC war von CTCAE-Grad I und II, durch den Arzt gut diagnostizier- und behandelbar und im Verlauf reversibel.

Gesamtbewertung

laBCC

In der seltenen Indikation laBCC, für die keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien existieren, besteht für Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf. In dieser Indikation stellt die hohe IRF-bewertete ORR im Vergleich mit der zu erwartenden fehlenden Wirksamkeit der ZVT BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Zusatznutzen bei der IRF-bewerteten ORR ist beträchtlich (gemäß AM-NutzenV). Der Zusatznutzen bei den anderen Endpunkten ist auf Grund des unbekanntes Effektes der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht quantifizierbar. In der Gesamtschau liegt deshalb für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation laBCC ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor, der jedoch vom Ausmaß her mindestens als **beträchtlich** einzustufen ist.

smBCC

In der sehr seltenen Indikation smBCC, für die keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien existieren, besteht für Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf. In dieser Indikation stellt die hohe IRF-bewertete ORR im Vergleich mit der zu erwartenden fehlenden Wirksamkeit der ZVT BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Zusatznutzen bei der IRF-bewerteten ORR ist beträchtlich (gemäß AM-NutzenV). Der Zusatznutzen bei den anderen Endpunkten ist auf Grund des unbekanntes Effektes der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht quantifizierbar. In der Gesamtschau liegt deshalb für den Wirkstoff Vismodegib in der Indikation smBCC ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor, der jedoch vom Ausmaß her mindestens als **beträchtlich** einzustufen ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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 die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten „chirurgische Entfernung“ und „Strahlentherapie“ ausgeschöpft oder kontraindiziert sind – die Patienten sind „austherapiert“. Die noch zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf supportive Maßnahmen. Insbesondere die Wundversorgung ist limitierend und führt so zu einem steigenden Risiko für bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis und Anämie. Die Patienten leiden teilweise an funktionellen Einschränkungen, an Entstellungen und sozialer Stigmatisierung. 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.

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die Therapie der seltenen Indikation laBCC stehen bisher keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien zur Verfügung. Für die von laBCC betroffenen Patienten besteht 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, besteht für diese Menschen ohne neue Therapieoptionen keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit.

Für die Therapie der sehr seltenen Indikation smBCC stehen bisher keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien zur Verfügung. Die Angaben zum medianen Überleben nach der Diagnose betragen bei Fernmetastasen nur 8 bis 14 Monate. Der Einsatz von systemischer Chemotherapie wird zwar gelegentlich erwähnt, für deren Wirksamkeit existieren aber nur sehr vereinzelte Hinweise. Der Einsatz von Chemotherapie folgt 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, besteht für diese Menschen ohne neue Therapieoptionen nur sehr wenig Aussicht auf eine Besserung oder Heilung ihrer Krankheit.

Mit Vismodegib steht für 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.”⁶.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

⁶ Ref. [3] Modul 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	laBCC: 1412 smBCC: 187
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich auf das Kalenderjahr 2013.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	Patienten mit laBCC	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	1412
		Patienten mit smBCC	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	187
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich auf das Kalenderjahr 2013.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	Patienten mit laBCC	81.890 €	117.020.410 €
		Patienten mit smBCC	81.890 €	15.559.047 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
132.579.457 €
a: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	Patienten mit laBCC	81.890 €	117.020.410 €
		Patienten mit smBCC	81.890 €	15.559.047 € ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
132.579.457 €
a: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). 	BSC	Patienten mit laBCC	1.056 €	1.508.995 €
			Patienten mit smBCC	1.056 €	200.636 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.5).

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Behandlungsdauer

In 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.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms (cuSCC). Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC, die mit Vismodegib behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Vismodegib besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Vismodegib routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.
- Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Wird Vismodegib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor, H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazidum angewendet, kann die systemische Exposition von Vismodegib verringert sein.
- Wird Vismodegib gleichzeitig mit Hemmern des P-gp, von CYP2C9 oder von CYP3A4 angewendet, kann die systemische Verfügbarkeit und das Auftreten von Vismodegib-bedingten UEs erhöht sein.
- Vismodegib könnte bei längerer Behandlung (>7 Tage) ein Induktor von Enzymen sein, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Dies könnte zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.
- Vismodegib kann als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) agieren. Dies könnte zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen, die über dieses Protein transportiert werden.

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