

IQWiG-Berichte – Nr. 193

Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-27
Version: 1.0
Stand: 13.11.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.08.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-27

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Prof. Dr. Michael Weichenthal, Universität Kiel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Alexander Mensch
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Vismodegib, Karzinom – Basalzell-, Nutzenbewertung

Keywords: Vismodegib, Carcinoma – Basal Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	10
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	12
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	15
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	23
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	23
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	24
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	24
3	Kosten der Therapie	25
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	25
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	25
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten.....	28
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	29
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	29
3.2.6	Versorgungsanteile	29
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	29
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	30
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	30
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	30
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	31
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	31
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	32

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
6 Literatur	35
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Vismodegib	4
Tabelle 3: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Vismodegib	7
Tabelle 4: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA und des pU im Vergleich	12
Tabelle 5: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation	26
Tabelle 6: Spannbreite für Kosten pro Patient pro Jahr für BSC bei laBCC	28
Tabelle 7: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vismodegib	31
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCC	Basalzellkarzinom
BSC	best supportive care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
mBCC	metastasiertes Basalzellkarzinom
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrates)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form (36) Health Survey
smBCC	symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vismodegib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.08.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen

Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vismodegib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.08.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib bei Patienten mit

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC),
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

Tabelle 2: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Vismodegib

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist	Strahlentherapie
Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	Operation
Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a
Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von der Festlegung des G-BA insofern ab, als er best supportive care (BSC) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) ansieht. Begründet wird dies mit dem rein palliativen Charakter von Operation und Strahlentherapie in der Indikation smBCC.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da auch BSC per definitionem als palliative Therapie zu verstehen und darüber hinaus patientenindividuell zu optimieren ist, spricht nichts gegen eine Abgrenzung verschiedener palliativer Ansätze für unterschiedliche Patientengruppen, für

die jeweils unterschiedliche optimale Therapien angezeigt sein können. Für die vom G-BA für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Strahlentherapie und die für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Operation legt der pU keine Daten vor.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine verwertbaren Daten vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der seine Bewertung des Zusatznutzens auf 4 einarmige Studien stützt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind neben der grundsätzlichen Eignung der Studien zu Vismodegib außerdem hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Die Studien zu Vismodegib erfüllen hinsichtlich der Patientenpopulation und der Intervention zumindest für die Population der Patienten mit laBCC die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Patienten mit smBCC gilt dies nicht, da Patienten mit symptomatisch metastasierender Erkrankung auf Basis der vorliegenden Informationen nicht eindeutig von Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung abgegrenzt werden können. Vismodegib ist gemäß Fachinformation nur für Patienten mit smBCC zugelassen.

Neben den Studien zu Vismodegib sind auch hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Aus diesem Grund strebt der pU einen Vergleich mit einer historischen Kontrolle an, identifiziert jedoch nur Einzelfallberichte, die er nicht zu einer Kohorte zusammenfasst. Da die Wirkung von BSC-Maßnahmen bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte in den untersuchten Studienpopulationen im Dossier nicht dargestellt ist, lassen die Ergebnisse aus den Studien zu Vismodegib aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der fehlenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Aussagen zum Zusatznutzen zu.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Dem zugrunde liegt die Annahme, dass Spontanremissionen in der vorliegenden Indikation nicht zu erwarten seien und jedes Tumorsprechen in den Studien, also eine Verbesserung des Krankheitszustandes, auf Vismodegib zurückzuführen sein müsse. Dem kann nicht gefolgt werden, da die Annahme, dass unter BSC keine Verbesserung auftreten kann, nur darauf beruht, dass der pU keine gegenteiligen Daten identifiziert hat. Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme.

Die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse werden einschließlich ihrer Operationalisierungen als patientenrelevant bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der seine Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib maßgeblich auf dem Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) beruhen lässt, der von ihm zusätzlich zu den oben genannten Endpunkten als patientenrelevant angesehen wird. Für die Indikation laBCC ist die ORR in der ERIVANCE-Studie als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert, wobei das Ansprechen aus den Komponenten externe Tumormasse, Ulzeration und neue Läsionen sowie anhand bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien ermittelt wird.

Nach Ansicht des pU ist die ORR in der Operationalisierung der Studie ERIVANCE für Patienten mit laBCC patientenrelevant. Dem kann nicht gefolgt werden. Die ORR ist als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert, der mehrere Komponenten enthält, für die die Patientenrelevanz nicht hinreichend begründet ist. Von Patienten berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Erhebung der Symptomlast über die Behandlungsdauer wären hier die adäquaten patientenrelevanten Endpunkte.

Zusammenfassend ist für Patienten mit laBCC ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.

Für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, und für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, legt der pU keine Daten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit smBCC, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, sind die vom pU vorgelegten Daten aus den oben genannten Gründen nicht interpretierbar. Für Patienten mit smBCC ist ein Zusatznutzen demzufolge insgesamt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Damit ist weder für Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, noch für Patienten mit smBCC ein Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Folglich gibt es keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Dieses Ergebnis weicht von den Schlussfolgerungen des pU ab. Dieser beansprucht für Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC jeweils einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Vismodegib erfolgte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Zulassung [3] für folgendes Anwendungsgebiet: erwachsene Patienten mit

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC),
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Der G-BA hat für verschiedene Patientengruppen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Vismodegib

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist	Strahlentherapie
Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	Operation
Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a
Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a
a: Als best supportive care wird gemäß Festlegung des G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von der Festlegung des G-BA insofern ab, als er best supportive care (BSC) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit laBCC oder smBCC ansieht. Begründet wird dies mit dem rein palliativen Charakter von Operation und Strahlentherapie in der Indikation smBCC.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da auch BSC per definitionem als palliative Therapie zu verstehen und darüber hinaus patientenindividuell zu optimieren ist, spricht nichts gegen eine Abgrenzung verschiedenen palliativer Ansätze für unterschiedliche Patientengruppen, für die jeweils unterschiedliche optimale Therapien angezeigt sein können.

Die Bewertung erfolgte somit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vismodegib (bis zum 08.07.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Vismodegib (letzte Suche am 02.07.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vismodegib (letzte Suche am 01.07.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 03.07.2013)
- Recherche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 05.07.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine Studien identifiziert, aus denen sich ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und keine nicht randomisierten kontrollierten Studien mit Vismodegib im betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert, seine Bewertung jedoch auf 4 einarmige Studien stützt. Diese sind die pivotale Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE [4,5]), welche für den pU die Grundlage für die Bewertung der Endpunkte zum Nutzen darstellt, sowie die Studien MO25616 (STEVIE [6]), SHH4811g (US-EAP [7]) und SHH3925g (Phase I [8]), die der pU nur für die Bewertung des Schadens berücksichtigt. Im Folgenden wird begründet, warum die Studien nicht geeignet sind, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich [9]. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, müssen zunächst die Studien zu Vismodegib grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Vismodegib in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Darüber hinaus sind hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Die Studien zu Vismodegib erfüllen hinsichtlich der Patientenpopulation und der Intervention zumindest für die Population der Patienten mit laBCC die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Patienten mit smBCC gilt dies nicht, da Patienten mit symptomatisch metastasierender Erkrankung nicht eindeutig von Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung abgegrenzt werden können. Vismodegib ist gemäß Fachinformation nur für Patienten mit smBCC zugelassen [3]. Da in den Einschlusskriterien der Studien lediglich metastasiertes Basalzellkarzinom (mBCC) ohne Berücksichtigung der Symptomatik gefordert war und der pU keine nachvollziehbare

Abgrenzung dieser Teilpopulationen mit mBCC liefert, sind die Daten zu mBCC-Patienten für die vorliegende Fragestellung nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Neben den Studien zu Vismodegib sind auch hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Aus diesem Grund strebt der pU einen Vergleich mit einer historischen Kontrolle an, identifiziert jedoch nur Einzelfallberichte. Eine Zusammenfassung dieser Fälle zu einer Kohorte erfolgt nicht. Somit fehlt für die in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) ein Vismodegib-freier Kontrollarm. Da jedoch die Wirkung von BSC-Maßnahmen bezüglich dieser Endpunkte in den untersuchten Studienpopulationen unbekannt ist, lassen die Ergebnisse aus den Studien zu Vismodegib aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der fehlenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Aussagen zum Zusatznutzen zu. Auch ein dramatischer Effekt von Vismodegib im Vergleich zur BSC lässt sich für diese Endpunkte nicht ableiten. Auch der pU selbst gibt an, dass er einen historischen Vergleich für diese Endpunkte für nicht durchführbar hält.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der insbesondere aufgrund der Ergebnisse zur ORR einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Dem zugrunde liegt die Annahme, dass Spontanremissionen in der vorliegenden Indikation nicht zu erwarten seien und jedes Tumorsprechen in den Studien, also eine Verbesserung des Krankheitszustandes, auf Vismodegib zurückzuführen sein müsse. Der pU nimmt deshalb für BSC eine Remissionsrate von 0 % an. Somit entspreche die in der Studie ERIVANCE beobachtete Remissionsrate dem Behandlungseffekt von Vismodegib. Dem kann nicht gefolgt werden, da die Annahme, dass unter BSC keine Verbesserung auftreten könne, nur darauf beruht, dass der pU keine entsprechenden Daten identifiziert hat. Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme. Darüber hinaus ist die Patientenrelevanz der ORR in der Studie nicht hinreichend begründet.

Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Endpunkte wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse einschließlich ihrer Operationalisierungen als patientenrelevant bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der seine Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib maßgeblich auf dem Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) beruhen lässt, der von ihm zusätzlich zu den oben genannten Endpunkten als patientenrelevant angesehen wird. Für die Indikation laBCC ist die ORR in der ERIVANCE-Studie als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert. Dabei wird zunächst das klinische Ansprechen aus den Komponenten externe Tumormasse, Ulzeration und neue Läsionen ermittelt. Des Weiteren wurde das Tumorsprechen nach RECIST-Kriterien anhand bildgebender Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse beider Verfahren wurden anschließend mittels eines Algorithmus zum Gesamtansprechen zusammengefasst. In den anderen 3 Studien (STEVIE, US-EAP und Phase I) ist das Tumorsprechen ausschließlich über die RECIST-Kriterien definiert.

Nach Ansicht des pU ist die ORR in der Operationalisierung der Studie ERIVANCE für Patienten mit laBCC patientenrelevant (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2). Dem kann nicht gefolgt werden. Es ist nachvollziehbar, dass der äußerlich sichtbare Tumor sowie eine Ulzeration des Tumors eine Belastung für die betroffenen Patienten darstellen. Fraglich ist jedoch, ob dies durch die alleinige Messung der Änderung der Ausdehnung des Tumors bzw. der Ulzeration hinreichend abgebildet ist. Vielmehr sollte sich ein Tumorrückgang in einer Veränderung der Lebensqualität und der mit dem Tumor verbundenen Symptomatik manifestieren. Folglich wären von Patienten berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Erhebung der Symptomlast über die Behandlungsdauer die eigentlich patientenrelevanten Endpunkte. Lediglich der Ulzerationsgrad kann ggf. als direkt patientenrelevante Komponente angesehen werden. Separate Ergebnisse zum Ulzerationsgrad liegen jedoch nicht vor. Allerdings wäre auch fraglich, ob die Ergebnisse ausreichend wären, einen dramatischen Effekt abzuleiten.

Zusammenfassend ist für Patienten mit laBCC ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.

Für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, und für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, legt der pU keine Daten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit smBCC, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, sind die vom pU vorgelegten Daten aus den oben genannten Gründen nicht interpretierbar. Für Patienten mit smBCC ist ein Zusatznutzen demzufolge insgesamt nicht belegt.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung lagen keine verwertbaren Daten vor. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen für Vismodegib sowohl für Patienten mit laBCC als auch für Patienten mit smBCC ableitet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.2.3.2.2 sowie 4.3.2.3.3 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Damit ist weder für Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, noch für Patienten mit smBCC ein Zusatznutzen von

Vismodegib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Folglich gibt es keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Dieses Ergebnis weicht von den Schlussfolgerungen des pU ab. Dieser beansprucht für Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC jeweils einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU im Dossier keine Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 4: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA und des pU im Vergleich

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist	Strahlentherapie	best supportive care ^a
Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	Operation	best supportive care ^a
Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a	best supportive care ^a
Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a	best supportive care ^a
a: Als best supportive care wird gemäß Festlegung des G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom		

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit laBCC oder smBCC. Damit weicht er teilweise von der Festlegung des G-BA ab. Dieser hat BSC als eine von drei zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet festgelegt, und zwar ausschließlich für Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht infrage kommt, ist nach Festlegung des G-BA die Strahlentherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vismodegib zur Behandlung von Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht infrage kommt, ist nach Festlegung des G-BA die Operation.

Die Begründung des pU für dieses Vorgehen ist, dass sowohl die Strahlentherapie als auch die Operation lediglich als rein palliative, örtlich begrenzte Maßnahmen dienen und keine geeigneten Optionen zur Heilung oder wesentlichen Verzögerung des Erkrankungsverlaufs beim smBCC darstellen und allenfalls als eine besondere Ausprägung des BSC in Betracht kommen.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden, da auch BSC definitionsgemäß eine patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität umfasst. Der pU stellt selbst fest, dass „[diese] Definition bedeutet, dass BSC keine primär gegen den Tumor gerichteten Therapien

beinhaltet und damit auch von keiner spezifischen antitumorösen Wirkung ausgegangen werden kann.“ Da BSC demnach ebenfalls als palliative Therapie zu verstehen ist, ist ein palliativer Charakter von Operation und Strahlentherapie in der hier betrachteten Indikation kein ausreichender Grund, diese Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen.

Darüber hinaus finden sich in der Literatur Fallbeschreibungen zu mBCC, in denen operative Verfahren selbst bei Fernmetastasen des Basalzellkarzinoms (BCC) zur Anwendung gekommen sind und die von einem relativ langen Überleben der Betroffenen berichten [10-12]. Auch wenn aus diesen Einzelfällen keine Aussage über die generelle Wirksamkeit von Operationen bei mBCC abgeleitet werden kann, so weisen sie zumindest darauf hin, dass ein genereller Ausschluss solcher Verfahren nicht angebracht erscheint. Der Hinweis des pU, dass in der pivotalen ERIVANCE-Studie 97 % aller mBCC-Patienten bereits eine Operation und 57 % eine Strahlentherapie erhalten haben, ist kein Beleg für eine grundsätzliche Nichteignung dieser Verfahren, sondern höchstens ein Hinweis auf eine vermutliche Nichteignung für die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten. In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass die Zulassung von Vismodegib nicht zwischen lokalen Metastasen und Fernmetastasen unterscheidet, der pU aber in einer Antwort auf eine Anfrage der European Medicines Agency (EMA) [13] selbst diese Unterscheidung vorgenommen hat, sodass eine unterschiedliche Zugänglichkeit von Metastasen für Strahlentherapie oder Operation denkbar ist.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich in der Konsequenz, dass uneingeschränkt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulationen der Zulassung von Vismodegib. Die Zulassungspopulation gliedert sich in zwei Teilpopulationen: Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC. Bestimmendes Kriterium für das Vorliegen von laBCC ist die Nichteignung von Operation und Strahlentherapie als Therapieoption bei gleichzeitigem Fehlen von Metastasen. Dies entspricht den Angaben in der Fachinformation [3]. Zur Behandlung von mBCC ist Vismodegib in Deutschland nur unter der Bedingung zugelassen, dass eine symptomatische Metastasierung vorliegt. Dies ist zwar in der Fragestellung, nicht jedoch in den Einschlusskriterien des pU abgebildet. Für die Nutzenbewertung ist daher zu prüfen, ob für Patienten mit mBCC in den eingeschlossenen Studien ein symptomatisches Krankheitsstadium vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Laut der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU umfasst die Intervention die Verabreichung von Vismodegib als Monotherapie in der Dosierung 150 mg/d. Dies

entspricht der Zulassung. Als Vergleichstherapie wählt der pU BSC für alle laBCC und smBCC-Patienten, worunter „die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ zu verstehen ist. Dies weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab (siehe Abschnitt 2.7.1), ist aber für die Patientenpopulation, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, ausreichend.

Der pU nennt eine Reihe von Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse, die seiner Auffassung nach patientenrelevant sind. In den Einschlusskriterien für Studien werden neben diesen 4 Kategorien explizit die Endpunkte Gesamtüberleben, Tumoransprechen (z. B. als ORR operationalisiert) und progressionsfreies Überleben genannt. Für einige dieser Endpunkte geht die Patientenrelevanz aus den Beschreibungen des pU nicht eindeutig hervor.

An Studientypen sollen gemäß den Einschlusskriterien des pU alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe herangezogen werden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zu direkten Vergleichen***Studienliste des pU***

Der pU benennt in seiner Studienliste keine RCT zu Vismodegib. Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass RCTs zu Vismodegib im Anwendungsgebiet vorliegen.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Vismodegib zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern durch.

Die Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Weitere Untersuchungen***Studienliste des pU***

Der pU benennt in seiner Studienliste zu weiteren Untersuchungen 7 Studien, von denen er 4 einarmige Studien zu Vismodegib als relevant erachtet. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Im vorliegenden Dossier hat der pU weiterhin mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen zu Vismodegib gesucht, sowie nach Studien zu BSC in den beiden Indikationen laBCC und smBCC.

Die Recherchen sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde insgesamt verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zwischen Vismodegib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend seiner Einschlusskriterien zieht der pU die aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib heran. Die Bewertung des pU stützt sich auf 4

einarmige Studien, die in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführt werden. Neben der pivotalen Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE [4,5]), welche für den pU die Grundlage für die Bewertung des Nutzens darstellt, sind dies die Studien MO25616 (STEVIE [6]), SHH4811g (US-EAP [7]) und SHH3925g (Phase I [8]), die der pU nur für die Bewertung des Schadens berücksichtigt. Darüber hinaus versucht der pU Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu identifizieren, um einen historischen Vergleich durchzuführen.

Dass der pU aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien auf einen solchen historischen Vergleich mit einarmigen Studien zurückgreift, ist zunächst nachvollziehbar. Der pU begründet jedoch nicht ausreichend, warum die Studien STEVIE, US-EAP und Phase I allein für Aussagen zum Schaden von Vismodegib herangezogen werden sollen. Sofern Studien für eine Fragestellung relevant sind, sind alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte für die Bewertung heranzuziehen. So wurden in der STEVIE-Studie auch das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (wenn auch anders operationalisiert) erhoben.

Aufgrund des Designs und der damit verbundenen niedrigen Ergebnissicherheit der Studien zu Vismodegib kann ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie allenfalls beim Vorliegen von dramatischen Effekten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden [9]. Um zu prüfen, ob ein dramatischer Effekt vorliegt, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: Die Studien zu Vismodegib müssen zunächst grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Vismodegib in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Dies schließt die untersuchte Patientenpopulation (einschließlich der Behandlung innerhalb des Zulassungsstatus), die zulassungsgemäße Gabe von Vismodegib und die Untersuchung von patientenrelevanten Endpunkten ein. Darüber hinaus sind hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Eignung der Studien zu Vismodegib

Patientenpopulation und Intervention

Alle 4 oben genannten Studien erfüllen für die Patienten mit laBCC grundsätzlich das Einschlusskriterium bezüglich der Patientenpopulation. Für die Patienten mit smBCC ist das gemäß Zulassung geforderte Kriterium des symptomatischen Krankheitsstadiums in den vom pU vorgelegten Studien jedoch nicht abgebildet, vielmehr werden dort allgemein Patienten mit mBCC eingeschlossen. Der pU eröffnet hierzu in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 eine Argumentation, die sich hauptsächlich auf die pivotale ERIVANCE-Studie (SHH4476g [4,5]) bezieht und sich auf eine Antwort auf eine „Open Question“ der EMA stützt [13]. Demzufolge hätten von 33 mBCC-Patienten in dieser Studie 26 nachweislich Symptome gehabt, die auf die Metastasierung des BCC zurückzuführen seien; bei den verbleibenden 7 Patienten sei der Status diesbezüglich unklar. Diese Daten wurden erhoben, indem anhand

der bekannten Lokalisation der Metastasen Symptome, die zum Studieneinschluss erhoben wurden, diesen retrospektiv zugeordnet wurden. Darunter fallen Symptome wie Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Husten. Eine solche retrospektive Zuordnung ist grundsätzlich mit einer hohen Unsicherheit verbunden, insbesondere auch deshalb, weil es sich teilweise um unspezifische Symptome handelt. Eine patientenindividuelle Auflistung von Symptomen im Abgleich mit Metastasen findet sich in den Angaben des pU darüber hinaus nicht, obwohl in der zitierten EMA-Korrespondenz auf eine solche verwiesen wird. Für die anderen 3 Studien, die der pU einschließt, gibt es keine solche Auswertung. Laut Studienprotokoll sollte in der ERIVANCE-Studie bei laBCC-Patienten zum Studieneinschluss eine Untersuchung auf möglicherweise nicht erkannte Metastasen erfolgen. Damit ist eine Möglichkeit eröffnet, Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung einzuschließen. Die Zuordnung von Symptomen zu Metastasen bei mBCC-Patienten ist damit nicht nachzuvollziehen; die Abgrenzung von smBCC-Patienten zu Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung in den eingeschlossenen Studien ist somit unklar.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der pU zieht diverse Endpunkte aus den aus seiner Sicht relevanten Studien heran und präsentiert im Dossier Daten zu Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (PFS), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Darüber hinaus wurden in den Studien keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Die Patientenrelevanz der genannten Endpunkte wird im Folgenden besprochen.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er wurde in den Studien als Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zum Tod des Patienten erhoben. Diese Operationalisierung wird grundsätzlich als für die Nutzenbewertung verwertbar angesehen.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Der pU sieht die ORR als patientenrelevanten Endpunkt an. Hierzu liefert der pU detaillierte Angaben (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Indikation laBCC ist die ORR in der ERIVANCE-Studie als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert, wobei zunächst aus mehreren Kriterien ein klinisches Ansprechen definiert wird, welches anschließend mit einem Ansprechen nach RECIST-Kriterien zum Gesamtansprechen aggregiert wird. Das klinische Ansprechen setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- externe Tumormasse (bewertet anhand standardisierter Fotografien),
- Ulzeration bei Patienten, die zu Studienbeginn eine Ulzeration aufwiesen,
- Entstehen neuer Läsionen.

Aus diesen 3 Teilendpunkten wird nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet, das als vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung ausgeprägt sein kann. Bei vollständigem oder teilweisem Ansprechen ist eine histologische Bestätigung durch Biopsie gefordert.

Patienten, die eine nach RECIST-Kriterien messbare Erkrankung hatten, erhielten zusätzlich eine regelmäßige Schnittbildgebung. Anhand dieser wurde das Tumorsprechen nach RECIST-Kriterien bestimmt und mit dem oben beschriebenen klinischen Ansprechen wiederum nach einem definierten Algorithmus aggregiert. Jedes Therapieansprechen musste histopathologisch bestätigt werden.

In den anderen 3 vom pU eingeschlossenen Studien STEVIE, US-EAP und Phase I wurde das Therapieansprechen bei Patienten mit laBCC ausschließlich anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.

Der pU betrachtet den Endpunkt ORR in Gänze als patientenrelevant, insbesondere die in der Studie ERIVANCE gewählte Operationalisierung. Begründung hierfür sind einerseits die Sicht- und Fühlbarkeit der (Primär-)Tumoren und ihrer Ulzeration, die für die Patienten eine Belastung im täglichen Leben darstellen, sowie ein Zusammenhang zwischen Tumorrückgang und Linderung von Symptomen, die auf den Primärtumor und Metastasen zurückgehen.

Diesem Vorgehen kann so nicht gefolgt werden. Es ist nachvollziehbar, dass der äußerlich sichtbare Tumor sowie eine Ulzeration des Tumors eine Belastung für die betroffenen Patienten darstellen. Fraglich ist jedoch, ob dies durch die alleinige Messung der Änderung der Ausdehnung des Tumors bzw. der Ulzeration hinreichend abgebildet ist. Vielmehr sollte sich ein Tumorrückgang in einer Veränderung der Lebensqualität und der mit dem Tumor verbundenen Symptomatik manifestieren. Folglich wären von Patienten berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Erhebung der Symptomlast über die Behandlungsdauer die eigentlich patientenrelevanten Endpunkte. Gleiches gilt für Symptome, die mit Metastasen von BCC in Zusammenhang stehen. Eine separate Erfassung der Symptomatik erfolgt allerdings im Dossier nicht. Der im Rahmen der ORR für Patienten mit laBCC erfasste Rückgang bestehender Ulzerationen wäre als Symptom unter Umständen patientenrelevant, ist allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens nicht auswertbar, da der pU keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten der ORR vorlegt. Diese fehlen auch in den Studienberichten der vom pU eingeschlossenen Studien. Doch selbst wenn z. B. für die Ulzerationen eine separate Auswertung vorläge, so fehlt doch ein belastbarer Vergleich, der den Rückgang oder das Fortbestehen von Ulzerationen unter einer Behandlung mit BSC dokumentiert. Die Annahme des pU, dass BSC keine Wirksamkeit bezüglich der ORR habe, ist insbesondere im Hinblick auf Ulzerationen zu hinterfragen, da diese am ehesten durch BSC-Maßnahmen zu beeinflussen sind.

Die ORR ist somit als nicht validiertes Surrogat anzusehen. Dies steht im Einklang mit der Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [14], die

die Remissionsrate (ein zwar anderer, aber in seiner kontextspezifischen Bedeutung durchaus vergleichbarer Endpunkt, zumal die DGHO in diesem Zusammenhang auch Studien zum Ansprechen zitiert) ebenfalls als Surrogatparameter betrachtet. Die DGHO merkt an: „Wenn Remissionsraten als Endpunkt verwendet werden, sind sie im Zusammenhang mit der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten“ ([14], Abschnitt 6.3.3). Eine Erfassung des progressionsfreien Überlebens wurde in den Studien des pU durchgeführt, ist aber aufgrund des einarmigen Designs ebenfalls nicht eindeutig interpretierbar. Weiter fordert die DGHO u. a. den Nachweis einer starken Korrelation zwischen der Remissionsrate und der Gesamtüberlebenszeit ([14], Abschnitt 6.3.8.3). Wenn die Remissionsrate mittels bildgebender Verfahren bewertet wird, ist darüber hinaus ein „Korrelationskoeffizient von $\geq 0,90$ für den Vergleich von Interventionseffekten in der Meta-Analyse als Voraussetzung für die Akzeptanz als Surrogatmarker“ ([14], Abschnitt 6.3.8.3.1) gefordert.

Für die Population der Patienten mit mBCC wurde der Endpunkt in allen 4 Studien ausschließlich über die RECIST-Kriterien operationalisiert. Das Tumorsprechen anhand der RECIST-Kriterien allein ist aus den gleichen Gründen wie für die laBCC-Population beschrieben nicht patientenrelevant.

Zusammenfassend begründet der pU die Patientenrelevanz für den Endpunkt ORR nicht hinreichend. Somit ist der Endpunkt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

PFS wurde lediglich in der Studie ERIVANCE erhoben und als Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur Krankheitsprogression oder Tod operationalisiert. Der pU sieht PFS als patientenrelevant an. Dem kann nicht gefolgt werden, da die Krankheitsprogression hier nicht anhand patientenrelevanter Kriterien (z. B. über Symptome), sondern lediglich über RECIST-Kriterien (siehe Kommentare zu ORR) operationalisiert wurde. Aus diesem Grund stellt der Endpunkt ein Surrogat dar. Der pU macht jedoch keine hinreichenden Angaben zur Validität des Surrogates.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ERIVANCE anhand des generischen Fragebogens SF-36 erhoben. Dieser stellt ein valides Maß zur Messung von zumindest Teilbereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Er wurde in der Studie erhoben als Änderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn.

Unerwünschte Ereignisse

Daten zu UEs werden in allen 4 Studien berichtet, die der pU einschließt. Unerwünschte Ereignisse (insbesondere schwerwiegende UE, schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs) sind zur Abschätzung des Schadens patientenrelevant.

Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Um einen Vergleich zwischen Vismodegib und BSC herstellen zu können, beabsichtigt der pU, einen externen historischen Vergleich mit BSC durchzuführen. Hierzu nimmt er separate Literaturrecherchen für beide Indikationen (mBCC und laBCC) vor, um Patientenkohorten zu finden, die dem Anwendungsgebiet angehören und Therapien erhalten haben, die mit der Definition von BSC übereinstimmen. Solche Publikationen konnten jedoch weder für laBCC noch für mBCC gefunden werden. Der pU listet daraufhin alle Publikationen auf, die in der Recherche nicht aufgrund des Anwendungsgebietes ausgeschlossen wurden und versucht, Patientendaten zu identifizieren, die Effekte von BSC auf die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bei laBCC bzw. mBCC beschreiben. Gefunden wurden jeweils nur Einzelfälle, die der pU nicht zu einer Vergleichskohorte zusammenfasst, sodass ein Vergleich vom Vismodegib mit einer historischen Kontrolle nicht möglich ist.

Der pU argumentiert, dass dennoch ein Vergleich bezüglich bestimmter Endpunkte möglich sei. Grundlage dafür ist die Annahme des pU, dass im betrachteten Anwendungsgebiet unter reiner BSC-Behandlung keine Verbesserung des Krankheitsbildes eintrete, weder bei laBCC noch bei mBCC. Nach den Aussagen des pU betrifft dies im Wesentlichen den Endpunkt ORR. Die Interpretierbarkeit dieses Endpunkts in einarmigen Studien wird vom pU wie folgt begründet: Bei mBCC seien keine Spontanremissionen bekannt und supportive Therapien könnten das Tumorwachstum nicht entscheidend beeinflussen. Bei laBCC könne durch nur lokale Maßnahmen wie Wundmanagement in messbaren Komponenten des objektiven Ansprechens kein vollständiges oder teilweises Ansprechen erreicht werden. Demzufolge wäre jedes vollständige oder teilweise Tumorsprechen unter Behandlung mit Vismodegib auf diese zurückzuführen. Der pU nimmt deshalb für BSC eine Remissionsrate von 0 % an. Weiterhin handele es sich bei der ORR im Gegensatz zu Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Lebensqualität um einen auch in einarmigen Studien verlässlich vorhersagbaren Endpunkt, der eine Beurteilung des Ansprechens nach definierten Kriterien erlaubt. Somit entspreche die in der Studie ERIVANCE beobachtete Remissionsrate dem Behandlungseffekt von Vismodegib. Dem kann nicht gefolgt werden, da die Annahme, dass unter BSC keine Verbesserung auftreten kann, nur darauf beruht, dass der pU keine gegenteiligen Daten identifiziert hat. Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme.

Für die übrigen vom pU herangezogenen Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE definiert der pU die Effekte von BSC als unbekannt, da er keine diesbezüglichen Angaben aus der Literatur identifiziert hat (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.1). In der Konsequenz sei auch der Effekt von Vismodegib gegenüber BSC unbekannt. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Daraus ergibt sich auch die Konsequenz, dass anhand dieser Endpunkte kein Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der pU leitet in seiner Abschätzung des Zusatznutzens bezüglich des Gesamtüberlebens, progressionsfreien Überlebens und Lebensqualität daraus allerdings ab, dass das Ausmaß des Zusatznutzens

bezogen auf diese Endpunkte nicht quantifiziert werden könne. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da in Ermangelung von Daten bereits unklar ist, ob Vismodegib überhaupt einen Zusatznutzen bezüglich dieser Endpunkte gegenüber BSC hat (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.2).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU identifiziert keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Auf weitere Kommentare hierzu wird daher verzichtet.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU schließt 4 nicht kontrollierte, einarmige Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib ein. Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 dargestellt, sind die in diesen Studien ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte nicht interpretierbar. Auf eine weitere Kommentierung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt 4 Studien ein, deren Evidenzgrad er mit IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) angibt. Da es sich ausschließlich um einarmige Studien mit Vismodegib zur Therapie von laBCC und mBCC handelt, kann dieser Einschätzung gefolgt werden. Weiterhin sucht der pU nach Informationen zur Wirkung von BSC auf laBCC und smBCC, um einen historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen. Zu diesem Zweck hat er zwei nach Indikation getrennte Literaturrecherchen durchgeführt, dabei allerdings nur Einzelfallberichte identifiziert. Diese stuft der pU als Evidenzstufe V ein. Auch dieser Einschätzung wird gefolgt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz kommt der pU zu dem Schluss, dass die historischen Vergleiche den Evidenzgrad der vornehmlich zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie ERIVANCE auf III (retrospektiv vergleichende Studien) anheben. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Wie der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2 selbst schreibt, enthalten die „wenigen der identifizierten Textstellen zu BSC, die über BSC berichten, [...] keine oder nicht näher spezifizierte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten“. Als Folge führt der pU selbst gar keinen historischen Vergleich durch, sondern beschreibt einen möglichen Effekt für alle untersuchten Endpunkte außer für ORR als unbekannt. In Modul 4, Abschnitt 4.4.2 beschreibt der pU für diese Endpunkte deshalb, dass ein historischer Vergleich nicht durchführbar sei. Dass der pU für den Endpunkt ORR einen Vergleich mit BSC trotz fehlender Daten zur Vergleichstherapie für durchführbar hält, beruht auf der Annahme, dass von keiner Wirksamkeit von BSC-Maßnahmen auf das Tumoransprechen ausgegangen werden kann und somit jedes in den einarmigen Studien beobachtete objektive Ansprechen auf Vismodegib zurückzuführen sei. Somit ist die Evidenz, die die Basis der Nutzenbewertung des pU darstellt, der Stufe IV zuzuordnen.

Hinsichtlich der Validität der Endpunkte stellt der pU fest, dass Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Studien ohne Kontrollarm nicht belastbar interpretierbar sind. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden. ORR und UE bewertet der pU anders, nämlich als belastbare, patientenrelevante Endpunkte. Dieser Aussage kann nicht gefolgt werden. Kommentare zur Validität und Patientenrelevanz der ORR befinden sich in Abschnitt 2.7.2.3.2. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse muss die Fragestellung einer Nutzenbewertung, nämlich dem Nachweis, ob ein höherer Schaden für eine Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, von derjenigen der Signaldetektion, wie sie in der Zulassung von Bedeutung ist, unterschieden werden. In einer Nutzenbewertung können unerwünschte Ereignisse in einarmigen Studien ebenfalls nicht belastbar interpretiert werden, da ohne einen parallelen Kontrollarm, vorzugsweise in einer RCT, nicht überprüft werden kann, ob UEs in einer spezifischen Studienpopulation auf die Intervention zurückzuführen sind.

Der pU argumentiert zur Aussagekraft der Nachweise, dass in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund der Seltenheit der Indikationen laBCC und smBCC einarmige Studien eine valide Evidenz darstellten und die Durchführung von RCTs erschwert oder unmöglich seien. Die Seltenheit der Erkrankung sei in der Bewertung der Ergebnissicherheit zu berücksichtigen. Demzufolge würde bei seltenen Erkrankungen eine niedrigere Ergebnissicherheit ausreichen, um z. B. einen Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten als bei häufigeren Erkrankungen. Dem kann nicht gefolgt werden. Die Ergebnissicherheit hängt allein von der zugrunde liegenden Evidenz ab, nicht jedoch von der Häufigkeit der Erkrankung. Liegen in einer Situation nur unsichere Daten vor, ist diese Unsicherheit in der abschließenden Aussage zum Zusatznutzen zu berücksichtigen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass die Wirkung von BSC auf die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE unbekannt und ein historischer Vergleich für diese Endpunkte deshalb nicht durchführbar sei. Dennoch leitet er für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität ab, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden könne. Dieser Aussage kann insofern nicht gefolgt werden, als diese Aussage einen Zusatznutzen impliziert. Für die Endpunkte zu UE hingegen macht der pU keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. Da die Wirkung und das Schadenspotenzial der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt sind, ist für diese Endpunkte ein Zusatznutzen von Vismodegib nicht belegt.

Insgesamt beansprucht der pU für Vismodegib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß mindestens beträchtlich ist. Da der pU die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht ausreichend begründet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), ist ein Zusatznutzen von Vismodegib auch bezüglich des Tumoransprechens nicht belegt.

Dem kann aus den oben genannten Gründen nicht gefolgt werden. Ein Zusatznutzen für Vismodegib gegenüber BSC ist nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Im Dossier wurden weitere Untersuchungen in Gestalt von einarmigen Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vismodegib herangezogen. Der pU begründet ausführlich, warum er alle eingeschlossenen Studien zu Vismodegib einarmig und nicht als

RCT konzipiert hat. Er argumentiert weiter, dass ein paralleler Kontrollarm in der vorliegenden Situation nicht zielführend und ein Evidenzgewinn kaum zu erwarten sei.

Da jedoch die vom pU vorgelegten Studien bzw. der angestrebte historische Vergleich keine verwertbaren Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens liefern (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird auf eine Kommentierung der Begründung des pU, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, randomisierte klinische Studien zu fordern, verzichtet.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, namentlich ORR, betrachtet diese jedoch in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) als direkt patientenrelevant und nicht als Surrogat. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Eine Begründung hierfür findet sich in Abschnitt 2.7.2.3.2 dieser Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Basalzellkarzinom allgemein und zum einen im lokal fortgeschrittenen, zum anderen im symptomatischen metastasierten Stadium ausführlich dar. Als Zielpopulation laut Fachinformation ist Vismodegib indiziert für „erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist“ oder „mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC)“ [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für die oben genannte Zielpopulation stehe aus Sicht des pU derzeit keine effektive Therapieoption zur Verfügung. Der pU sieht den therapeutischen Bedarf vor allem in der Heilung der Erkrankung und der Besserung der Begleitsymptomatik durch den Tumorrückgang.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine belastbaren Daten aus Krebsregistern und Datenbanken vorhanden sind. Aus diesem Grund schätzt der pU die Zielpopulation in 2 Schritten. Die so ermittelten Populationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Im ersten Schritt ermittelt der pU die Inzidenzrate des BCC auf Basis eines inzidenzbasierten epidemiologischen Modells, das Daten aus 8 Landeskrebsregistern der Jahre 2003 bis 2009 einschließt [15]. Zur Berechnung der Inzidenzraten dividiert der pU die Fallzahlen der Krebsregister durch die Bevölkerungszahlen der Studienregion. Die auf diesem Weg ermittelten BCC-Inzidenzraten werden vom pU mit dem Faktor 1,3 multipliziert, da 30% der BCC-Patienten an einem Rezidiv- / Zweittumor leiden. Diese Patienten werden nicht in den Registern erfasst [16]. Unter Verwendung eines Lin-Log-Modells, das einen logarithmischen Anstieg der Inzidenzrate abbildet, wurde die Anzahl der BCC-Neuerkrankten bis zum Jahr 2014 extrapoliert. Die Annahme, dass die Inzidenzrate linear ansteigt, würde laut pU zu einer Überschätzung im Jahr 2013 führen, da das 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebs-screening zu einem Anstieg der Inzidenz führt [17].

Im zweiten Schritt schätzt der pU den Anteil der laBCC und smBCC an der Gesamtzahl der BCC-Erkrankungen. Dazu verwendet er neben den zuvor beschriebenen Daten aus den

Landeskrebsregistern auch Daten aus einer retrospektiven Befragung von 3 deutschen Hautkrebszentren der Jahre 2007 bis 2010 [15].

Der pU gibt eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation an. Dabei wird die untere Grenze des laBCC anhand des Anteils der Tumore im Stadium T4 (nach TNM Classification of Malignant Tumors, 6th Edition: definiert als Infiltration von extradermalen Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen) aus den Daten der Landeskrebsregister angegeben. Die untere Grenze des smBCC wurde anhand der zuvor beschriebenen Daten der Hautkrebszentren geschätzt. Die Berechnung der oberen Grenzen des laBCC und des smBCC basiert auf der Annahme einer linearen Entwicklung der Inzidenz.

Tabelle 5: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Population	Basisszenario	Untere Grenze	Obere Grenze
Modell (Entwicklung der Inzidenzraten)	Lin-Log (logarithmisch)	Lin-Log (logarithmisch)	Lin (linear)
BCC	156 920	156 920	189 082
▪ laBCC (Anteil % von BCC)	1586 (1,01 %)	287 (0,18 %)	1912 (1,01 %)
▫ Datenquelle	Befragung von Hautkrebszentren	Registerauswertung	Befragung von Hautkrebszentren
▫ Stadien	Keine Aussage zum Stadium	T4-Stadium	Keine Aussage zum Stadium
▪ smBCC (Anteil % von BCC)	210 (0,13 %)	17 (0,01 %)	253 (0,13 %)
▫ Datenquelle	Registerauswertung	Befragung von Hautkrebszentren	Registerauswertung
BCC: Basalzellkarzinom; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom			

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation gibt der pU an, dass 89 % der Versicherten in Deutschland GKV-Versicherte seien. Übertragen auf die Zielpopulation berechnet der pU 1412 (251 bis 1700) laBCC und 187 (14 bis 219) smBCC Neuerkrankte für das Jahr 2013.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Es ist nachvollziehbar, dass die Datenlage nicht ausreichend ist. Allerdings sind einige kritische Punkte beim Vorgehen des pU zu beachten.

Im ersten Schritt geht der pU nicht auf die Repräsentativität der Bezugsbevölkerung (25,66 Millionen in den Landesregistern erfassten Personen) aus den 8 Landeskrebsregistern ein. Im zweiten Schritt gibt er selbst zu bedenken, dass ein tendenziell höherer Anteil schwerer BCC in den 3 befragten Hautkrebszentren zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten mit laBCC führen kann. Zudem schätzt der pU die Anzahl der Patienten mit smBCC mittels des Anteils der Patienten mit mBCC. Dies stellt, wie der pU selbst korrekt erläutert, eine

systematische Überschätzung der Population mit smBCC dar, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle BCC-Patienten mit Metastasen Symptome haben.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer steigenden BCC-Inzidenzrate von 5 bis 7 % p. a. aus [18]. Den Anstieg begründet er mit dem demografischen Wandel: Mit zunehmendem Alter steigt auch die Erkrankungshäufigkeit. Daneben führt der pU ein verändertes Risikoverhalten mit vermehrter UV-Exposition als Ursache für steigende Inzidenzraten an. Diese Annahmen sind nachvollziehbar und plausibel.

Die Entwicklung der Inzidenz des laBCC und des smBCC schätzt der pU mithilfe des oben beschriebenen inzidenzbasierten epidemiologischen Modells und eines weiteren Extrapolationsschritts [15]. Für die Jahre 2013 bis 2018 schätzt der pU die Anzahl der Neuerkrankungen für das laBCC auf 1586 bis 1787, für das mBCC auf 210 bis 236.

Diese Schätzung ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da sie auf Daten basiert, die aus einem kurzen Zeitraum stammen (2003 bis 2009).

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der pU wählt in Abweichung von den Vorgaben des GBA nur BSC als zVT, da aus seiner Sicht für Vismodegib in diesem Anwendungsgebiet keine effektiven Therapiealternativen verfügbar sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlung mit Vismodegib setzt der pU eine Dauer von 285 Tagen an, die dem progressionsfreien Überleben aus der Zulassungsstudie entspricht [19]. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt den täglichen Verbrauch mit 150 mg Vismodegib gemäß Fachinformation korrekt an [19]. Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient setzt er 285 Gaben per annum an. Der Jahresdurchschnittsverbrauch sollte jedoch, wie zuvor beschrieben, auf 365 Gaben Vismodegib per annum basieren.

Die Leistungen unter BSC gibt der pU als patientenindividuell verschieden an. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Vismodegib korrekt an.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC bei laBCC-Patienten schätzt der pU anhand einer Befragung deutscher Ärzte [20]. Dabei ermittelt er die 7 häufigsten Symptome und den Anteil der laBCC-Patienten, die unter diesem Symptom leiden. Die Gesamtkosten pro Patient pro Jahr für BSC berechnet der pU, indem er die durchschnittlichen Therapiekosten für das jeweilige Symptom mit den entsprechenden Patientenanteilen multipliziert und diese anschließend aufsummiert. Die Kosten stellt der pU in der zusammenfassenden Tabelle 3-15 auf S. 49 im Modul 3A des Dossiers dar. Die Gesamtkosten für BSC bei laBCC werden im Dossier mit 1056 € angegeben.

Wie der pU korrekt angibt, ist die Behandlung mit BSC patientenindividuell sehr verschieden. Aus diesem Grund sollte die Spanne der Kosten für BSC deutlich weiter gefasst werden. Sie sollte zwischen Therapiekosten von 0 € (keine Therapie des Symptoms bei Patienten, die nicht daran leiden) und den Kosten der Therapiealternative mit den höchsten Kosten ermittelt werden. Die folgende Tabelle stellt die Kostenspanne für die Therapie des jeweiligen Symptoms dar. Diese basiert auf den vom pU ermittelten Therapiealternativen für das jeweilige Symptom mit den entsprechenden vom pU dargestellten Kosten (Neuroleptika zur Therapie von Juckreiz wurden nicht berücksichtigt). Dabei wurden Kombinationen verschiedener Therapiealternativen für das gleiche Symptom nicht berücksichtigt. Die Kosten für BSC bei laBCC betragen auf dieser Grundlage zwischen 0 und 6940 €.

Tabelle 6: Spannbreite für Kosten pro Patient pro Jahr für BSC bei laBCC

Symptome	untere Grenze (€)	obere Grenze (€)
Schmerzen	0	1062,70
Wundheilungsstörungen	0	466,79
Funktionsverlust / -einschränkungen ^a	0	2360,00
Ulzerationen	0	566,37
Blutungen	0	224,25
Psychische Beschwerden	0	2046,63
Juckreiz	0	215,35
Gesamtkosten BSC	0	6942,09

a: Diese Symptome werden mit palliativen chirurgischen Maßnahmen oder Botulinumtoxin behandelt.

Zudem nimmt der pU an, dass die Kosten für BSC bei smBCC den Kosten für BSC bei laBCC entsprechen. Dies ist als Näherung plausibel, da keine Daten zu den Kosten für BSC bei smBCC verfügbar sind.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Operation oder Strahlentherapie bei smBCC.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit BSC Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 81 890 € an. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt er 1056 € an. Folgt man den Annahmen des pU, sind die Angaben nachvollziehbar und korrekt. Die Angabe einer Spannweite der Jahrestherapiekosten fehlt jedoch.

Berücksichtigt man die oben dargestellte längere Behandlungsdauer und die Spannweite der Kosten für BSC, ergeben sich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit BSC als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie abweichende Jahrestherapiekosten pro Patient. Für Vismodegib in Kombination mit BSC belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 103 525 bis 110 467 € und für BSC allein auf 0 bis 6942 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht im Jahr nach der Markteinführung von Versorgungsanteilen von 24 % für laBCC und 28 % für smBCC aus, wobei Therapieabbrüche nicht berücksichtigt werden. Zudem geht er auf Basis einer Marktforschungsstudie von einer Verdopplung der Versorgungsanteile innerhalb der nächsten 5 Jahre aus [21]. Diese Annahmen sind spekulativ und können eine Über- oder Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU präsentiert eine plausible Schätzung der Zielpopulation, auch wenn sie mit Unsicherheit behaftet ist.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sollten auf 365 Gaben basieren und somit etwa 20 000 € höher angesetzt werden als die vom pU berechneten Kosten. Aufgrund der patientenindividuell verschiedenen Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sollten sie zwischen 0 und 6940 € liegen.

Der pU berichtet weiterhin keine Kosten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Operation oder Strahlentherapie bei smBCC. Daher können diese nicht bewertet werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU führt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel vollständig auf und beschreibt nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Vismodegib.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1 der Fachinformation [3]) werden im Wortlaut korrekt angegeben. Es fehlt jedoch eine gemäß Dossievorlage geforderte vollständige Angabe des Wortlauts von Abschnitt 5.1 der Fachinformation, auf den im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird. Der Zulassungsstatus in anderen Ländern als Deutschland wird ebenfalls dargestellt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt umfassend die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, wie sie sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben [3]. Der pU zitiert den Wortlaut von Anhang IV zum European Public Assessment Report (EPAR), in dem zur näheren Erläuterung der besonderen Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen auf andere Abschnitte des EPAR verwiesen wird [22]. Diese gibt der pU in Modul 3, Abschnitt 3.4.2 nicht an. Die geforderten Angaben aus dem Risk-Management-Plan zitiert der pU vollständig [22].

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vismodegib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [3])

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vismodegib werden getrennt nach der Teilfragestellung, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, dargestellt. Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Dossierbewertung dar.

Tabelle 7: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vismodegib

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist	Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	Operation	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist	best supportive care ^a	Zusatznutzen nicht belegt
a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Vismodegib bei laBCC	1412 (251–1700) ^a	Diese Angaben sind plausibel, wenn auch mit Unsicherheit behaftet.
Vismodegib bei smBCC	187 (14–219) ^a	
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Vismodegib + BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist oder mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom	81 890 ^a	Für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib in Kombination mit BSC liegen die Jahrestherapiekosten zwischen 103 525 und 110 467 € ^b . Der Unterschied ergibt sich durch eine längere Behandlungsdauer.
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist oder mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom	1056 ^a	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC sollten die Kosten eine Spanne von 0 bis 6942 € ^b aufweisen, da diese patientenindividuell verschiedenen sind.
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers b: Berechnungen des Instituts BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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 potentiellies 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.*
- *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.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Roche. Erivedge 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 23.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Genentech. A study evaluating the efficacy and safety of vismodegib (GDC-0449, Hedgehog pathway inhibitor) in patients with advanced basal cell carcinoma: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 01.03.2013 [Zugriff: 15.10.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833417>.
5. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012; 366(23): 2171-2179.
6. Hoffmann-La Roche. A study of vismodegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 01.07.2013 [Zugriff: 15.10.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367665>.
7. Genentech. A study of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.01.2013 [Zugriff: 16.10.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160250>.
8. Genentech. GDC-0449 in treating patients with locally advanced or metastatic solid tumors: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 04.05.2010 [Zugriff: 15.10.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607724>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
10. Ducic Y, Marra DE. Metastatic basal cell carcinoma. Am J Otolaryngol 2011; 32(6): 455-458.
11. Mall J, Ostertag H, Mall W, Doolas A. Pulmonary metastasis from a basal-cell carcinoma of the retroauricular region. Thorac Cardiovasc Surg 1997; 45(5): 258-260.
12. Brega Massone PP, Lequaglie C, Ferro F, Gallino G, Conti B, Cataldo I. Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma of the skin: 3 case reports [Italienisch]. Chir Ital 2000; 52(2): 165-169.

13. Roche Registration. Response to EMA Day-210 LOI - Q1: Erivedge RO5450815; responses to EMA rapporteurs' third response joint assessment report; list of outstanding issues to be addressed at an oral explanation and/or in writing [unveröffentlicht]. 2013.
14. Deutsche Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
15. Roche Pharma. Technisches Dokument zur Erläuterung des epidemiologischen Modells zu Vismodegib (Erivedge) [unveröffentlicht]. 2013.
16. 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): 347-354.
17. 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 2011; 66(2): 201-211.
18. Europäische Hautkrebsstiftung. EU-Studie beweist: 30 Prozent mehr Hautkrebs als erwartet; Pressemeldung [online]. 13.09.2011 [Zugriff: 15.10.2013]. URL: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Pressemeldung_ESCF_HellerHautkrebs.pdf.
19. Roche. 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: study SHH4476g; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
20. Kantar Health, Roche. Tiefeninterviews: Best Supportive Care bei aBCC [unveröffentlicht]. 2012.
21. Roche, Psyma. Basalzellkarzinom (BCC) November 2012: Erivedge (Vismodegib) im Zeitreihenvergleich (T1: Mai 2012) [unveröffentlicht]. 2012.
22. European Medicines Agency. Erivedge: European public assessment report [online]. 25.04.2013 [Zugriff: 10.10.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Weichenthal, Michael	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?