

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. Juni 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Sonidegib

veröffentlicht am 15. Mai 2018

Vorgangsnummer 2018-02-15-D-338

IQWiG Bericht Nr. 624

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Sonidegib (Odomzo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Sonidegib (Odomzo®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die systemische Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Der G-BA hat Vismodegib oder Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vismodegib

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten, Operation und Strahlentherapie nicht indiziert (laBCC)	Best Supportive Care	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Sonidegib ist der zweite Hedgehog-Inhibitor für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom der Haut.
- Bei Patienten mit Indikation zur systemischen Therapie ist Vismodegib, der erste in dieser Indikation zugelassene Hedgehog-Inhibitor, die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Patienten mit Unsicherheit über den Einsatz einer systemischen Therapie ist Best Supportive Care die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Studie BOLT, in der zwei verschiedene Dosierungen von Sonidegib (200 vs 800 mg) im Verhältnis 1:2 miteinander verglichen wurden. Zugelassen wurde die niedrige Dosierung.
- Wesentliches Behandlungsziel bei diesen Patienten ist eine Rückbildung der belastenden, oft entstellenden Krankheitssymptome.
- Unter Sonidegib 200 mg erreichten 62% der Patienten eine Remission, die progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 19 Monaten.
- Belastende Nebenwirkungen sind unter Sonidegib häufig, 30% brachen die Therapie ab.
- Die Zahl der pro Jahr in Deutschland für die Sonidegib-Therapie geeigneten Patienten ist klein und liegt im Bereich von seltenen Erkrankungen.

Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Aktuell wurde auf Embryotoxizität und Teratogenität auch durch einen Rote-Hand-Brief hingewiesen. Eine sorgfältige, patientenbezogene Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Sonidegib muss den subjektiven Gewinn an Symptombefreiheit und Lebensqualität durch die Remission bzw. eine progressionsfreie Zeit gegenüber den Nebenwirkungen abwägen.

2. Einleitung

Das Basalzellkarzinom (andere Bezeichnung: Basaliom) ist der weltweit häufigste maligne Tumor des Menschen. Zusammen mit dem Plattenepithelkarzinom (andere Bezeichnung: Spinaliom) bildet er die Gruppe der sogenannten „nicht-melanotischen“ oder „weißen“ Hautkrebsformen. Das Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland ermittelten für das Jahr 2012 eine Zahl von etwa 160.000 Neuerkrankungen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71-72 Jahren.

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Basalzellkarzinom spielt die pathologische Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs durch genetische Mutationen. Die häufigsten erworbenen Mutationen betreffen *PTCH1* bei etwa 85% und von *SMO* bei etwa 10% der Patienten. Genetische Alterationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg wurden inzwischen bei sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden.

3. Stand des Wissens

Basalzellkarzinome treten am häufigsten an den Sonnen-exponierten Stellen des Körpers auf. Sie metastasieren selten, können aber gelegentlich lokal zu erheblicher Destruktion mit Beteiligung von Weichteilgewebe, Knorpel und Knochen führen. Ziel der Erstbehandlung ist die sorgfältige lokale Entfernung des Tumors, in der Regel mit chirurgischen Verfahren. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren liegt bei 90-95% [2]. Rezidivraten von >20% werden beobachtet bei bestimmten Lokalisationen des Primärtumors, bei Vorliegen histopathologischer Risikofaktoren wie infiltrativem Wachstum und bei immunsupprimierten Patienten. Wenn die Resektionsränder bei adäquater chirurgischer Technik nicht sicher tumorfrei sind, wird eine adjuvante Bestrahlung empfohlen. Bestrahlung ist auch eine Alternative in der Erstlinientherapie, wenn chirurgische Verfahren nicht angewandt werden können. Bei Patienten mit superfiziell Basalzellkarzinom ist die photodynamische Therapie eine Alternative [2].

Für die kleine Gruppe von Patienten, bei denen ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom nicht mehr mit chirurgischen oder radiotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden kann, gibt es keine Standardtherapie. Therapieempfehlungen für diese Patienten sollen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.

Vismodegib war das erste zugelassene Arzneimittel aus der Gruppe der Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs, es wird einmal täglich oral in einer Dosierung von 150 mg appliziert. Im August 2015 wurde mit Sonidegib der zweite Hedgehog-Inhibitor von der EMA zugelassen.

Ergebnisse der Zulassungs- und der nachfolgenden Beobachtungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Vismodegib beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom

Studie	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)	ÜL ⁴
ERIVANCE [3]	lokal fortgeschritten	Vismodegib	63	60,3 ⁵	12,9	85,5 ⁶
STEVIE [4]		Vismodegib	468	66,1	21,7	
MIKIE [5]	multiple Basalzellkarzinome	Vismodegib intermittierend, Schema A	116	62,7 ⁷		

		Vismodegib intermittierend, Schema A	113	54,0⁷		
BOLT [6] BOLT [7] Dossier	lokal fortgeschrit- ten	Sonidegib 200	66	62,1	19,3	93,2⁷

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – verstorbene Patienten, in %; ⁵ **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁶ Überlebensrate nach 2 Jahren; ⁷ Reduktion der Anzahl von Läsionen;

Weitere klinische Studien zur Wirksamkeit der Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs werden u. a. bei Patienten mit Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumoren und Leukämien durchgeführt.

4. Dossier und Bewertung von Sonidegib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Vismodegib oder Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alter findet der Entscheidungsprozess für eine systemische Therapie in 2 Stufen statt. Zunächst wird entschieden, ob die Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor indiziert ist, dann wird über den geeigneten Inhibitor entschieden.

Entsprechend halten wir Vismodegib für die geeignete ZVT in diesem Verfahren.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BOLT, eine internationale, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurde Sonidegib in den beiden Dosierungen 200 und 800 mg getestet, die Randomisierung erfolgte 1 : 2. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt, die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten und eine spätere Analyse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die krebsspezifische Mortalität bei Patienten mit Basalzellkarzinom sehr niedrig. Patienten sind vor allem durch die belastenden Folgen der Erkrankung beeinträchtigt. Da sich diese Basalzellkarzinome oft im Kopfbereich manifestieren, ist die soziale Stigmatisierung hoch.

Mortalität ist bei Patienten mit Basalzellkarzinom als Endpunkt zu berücksichtigen, aber nicht als primärer Endpunkt geeignet. Auch in der BOLT-Studie war die Mortalität niedrig. Beim Datenschnitt 30 Monate waren 5, beim Datenschnitt 42 Monate waren 6 Patienten verstorben.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt in der Zulassungsstudie bei 19,3 Monaten. Die Ergebnisse sind mit denen von Vismodegib vergleichbar.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie liegt bei 62,1%. Die vom behandelnden Arzt (Investigator) erhobenen Remissionsraten lagen höher als die Ansprechraten im Central Review. Die Remissionsraten unter Sonidegib entsprechen denen unter Vismodegib.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde die EORTC QLQ-C30 Fragebögen und das Modul für Kopf-Hals-Tumore H&N35 eingesetzt. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigten sich unter der Sonidegib-Therapie bei der Mehrzahl der Patienten keine Veränderungen. Relativ mehr Patienten zeigten Verbesserung bei krankheitsbezogenen Symptomen und Wohlbefinden. Bei Fatigue und Gewichtsverlust zeigte sich in der Dosierung von 200 mg bei mehr Patienten eine Verbesserung als eine Verschlechterung, in der Dosierung von 800 mg war dies umgekehrt.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig. Sie treten in der 800 mg- öfter als in der 200 mg-Dosierung auf. Am häufigsten in der zugelassenen Dosis von 200 mg sind Muskelkrämpfe (52%), Alopezie (49%), Störungen des Geschmackssinns (41%), Übelkeit (35%), Fatigue (29%), Gewichtabnahme (29%), Diarrhoe (30%) und Appetitlosigkeit (23%). Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel. In Zusammenschau mit anderen Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs ist hier von einem Substanzklasseneffekt auszugehen. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 16,5% der Patienten auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren eine Erhöhung der Kreatininase und Rhabdomyolyse.

20 der 66 Patienten (30,3%) brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In einem im Februar 2018 publizierten Rote-Hand-Brief wurde auf die Embryotoxizität und die Teratogenität von Sonidegib hingewiesen. Sonidegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen sollen während und bis zu 20 Monate nach der Anwendung zwei verschiedene Verhütungsmethoden anwenden.

5. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Zusätzlich zu den Unterlagen im Dossier des pU wurde die STEVIE-Studie zum Vergleich mit Vismodegib identifiziert. Nicht aufgenommen in die Analyse wurde die randomisierte Phase 2-Studie MIKIE, in der die Wirksamkeit intermittierender Dosierungen von Vismodegib untersucht wird [5].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Hedgehog-Inhibitoren gehören zu den vielversprechenden, gezielten Molekülen. Bisher haben sich die hohen Erwartungen nicht erfüllt, Zulassungen wurden bisher nur bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom erteilt.

Mit Sonidegib steht jetzt der zweite Hedgehog-Inhibitor zur Verfügung. Anders als Vismodegib ist die Zulassung auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom begrenzt.

Leider liegen keine Daten randomisierter Vergleiche vor. Im indirekten Vergleich scheint die Wirksamkeit von Sonidegib und Vismodegib ähnlich. Möglicherweise ist die Rate von Nebenwirkungen unter Sonidegib in der Dosierung von 200 mg niedriger.

Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Eine sorgfältige, patientenbezogene Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss den subjektiven Gewinn an Symptombefreiheit und Lebensqualität durch Remission und progressionsfreie Zeit gegen die häufigen Nebenwirkungen abwägen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. AWMF S2k Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-021I_S2k_Basalzellkarzinom_2013-verlaengert.pdf
3. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 366:2171-2179, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
4. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al.: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol 16:729-736, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1
5. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al.: Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:404-412, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
6. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 16:716-728, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
7. Lear JT, Migden MR, Lewis KD et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:372-381, 2018. DOI: 10.1111/jdv.14542

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Michael Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand