

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

6. Dezember 2013

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V  
und der Bewertung im IQWiG Bericht Nr. 193**

**Vismodegib**

**veröffentlicht am 15. November 2013**

**Vorgangsnummer 2013-08-15-D-0691**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vismodegib (Erivedge®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Endpunkt Remissionsrate
  4. 3. Endpunkt Nebenwirkungen
  4. 4. Endpunkt Lebensqualität
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Die Frühe Nutzenbewertung von Vismodegib (Erivedge®) wird durchgeführt für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Vismodegib in beiden Indikationsgruppen Hinweise auf einen zwar nicht quantifizierbaren, vom Ausmaße aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Der detaillierte IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass

gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen von Vismodegib belegt ist. Unsere Anmerkungen sind:

- Vismodegib ist ein wirksames Präparat bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom.
- Die Remissionsrate ist bei diesem Krankheitsbild und dieser Patientengruppe ein geeigneter und eigenständiger Endpunkt, weil sie hier im Zusammenhang mit einer klinisch relevanten progressionsfreien Überlebenszeit und einer positiven Beeinflussung der klinischen Symptomatik steht.
- Belastende Nebenwirkungen sind unter Vismodegib häufig, aber selten im Grad 3/4. Die Nebenwirkungen von Vismodegib sind reversibel.
- Die vermutliche Zahl der pro Jahr in Deutschland zu behandelnden Patienten wird auf <50/Jahr geschätzt.

Wir schlagen bei der Nutzenbewertung von Vismodegib ein Vorgehen wie bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status vor. Der Zusatznutzen ist aufgrund des Fehlens vergleichender Daten nicht quantifizierbar.

## 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 „hellen“ Hautkrebsformen. Für diese Krankheitsgruppe wurde auf der Basis deutscher Krebsregister für das Jahr 2008 eine Zahl von 160.000 und 170.000 Neuerkrankungen geschätzt. Dabei ist das Basalzellkarzinom mit 80-90% die dominierende Unterform ist [1]. Trotz dieser großen Patientenzahl werden in Deutschland nur etwa 600 Sterbefälle pro Jahr gezählt.

Möglicherweise liegt die tatsächliche Zahl der Neuerkrankten deutlich höher: in den USA wurden im Jahr 2006 1,6 Millionen Neuerkrankte mit Basalzellkarzinom registriert [2]. Die Inzidenz des Basalzellkarzinoms steigt. Hauptursache ist UV-Exposition.

Fast alle Basalzellkarzinome weisen Genmutationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg auf. Dieser Signalübertragungsweg gehört zu den Entdeckungen, die die deutsche Biologin Christiane Nüsslein-Volhard bei ihrem Studien zur genetischen Steuerung der frühen Embryonalentwicklung bei der Fruchtfliege machte und für die sie 1995 mit dem Nobelpreis für Physiologie geehrt wurde. Beim Basalzellkarzinom spielen Veränderungen im Sonic Hedgehog-Übertragungsweg eine zentrale Rolle. Die Mutationen sind unterschiedlich, können auch andere Hedgehog-Moleküle betreffen und führen zu einer Signalaktivierung. Genetische Alterationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg wurden inzwischen bei sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden, von Lungenkrebs über Leukämien zu malignen Hirntumoren.

## 3. Stand des Wissens

Basalzellkarzinome treten am häufigsten an den Sonnenlicht-exponierten Stellen des Körpers auf. Sie metastasieren selten, können aber 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, histopathologischen Risikofaktoren und bei immunsupprimierten Patienten. Wenn die Resektionsränder bei adäquater chirurgischer Technik nicht sicher tumorfrei sind, kann eine adjuvante Bestrahlung empfohlen werden. In der Erstlinientherapie ist Bestrahlung eine Alternative, wenn chirurgische Verfahren nicht angewandt werden können. Sie kommt allerdings nicht bei allen Patienten in Betracht, z. B. nicht bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom (familiäres Basalzell-Naevus-Syndrom). Bei dieser seltenen, autosomal vererbten Erkrankung können hunderte bis tausende Basalzellkarzinome auftreten.

Für die kleine Gruppe von Patienten, bei der ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom nicht mehr mit chirurgischen oder radiotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden kann, gibt es keine Standardtherapie.

Vismodegib ist das erste Medikament, das den Hedgehog-Signalübertragungsweg inhibiert. Vismodegib wird einmal täglich oral in einer Dosierung von 150 mg appliziert.

#### 4. Dossier und Bewertung von Vismodegib

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, nichtrandomisierte, multizentrische, Phase II Studie bei 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und bei 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom [3]. Darüber hinaus liegen publizierte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vismodegib bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom (familiäres Basalzell-Naevus-Syndrom) [4] und aus den kürzlich publizierten Daten des Expanded Access Programms vor [5].

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat entschieden, die für eine Vismodegib-Therapie geeigneten Patienten auf der Basis des Krankheitsstatus und der bisher erfolgten Vortherapie(n) in mehrere Untergruppen zu unterteilen, siehe Tabelle 1. Dieses Vorgehen bildet einen Teil der differenzialtherapeutischen Überlegungen bei diesen Patienten ab. Für eine individuelle Therapieentscheidung allerdings mindestens so wichtig ist die Lokalisation des Primärtumors, z. B. im Kopfbereich, bzw. der Metastasen, z. B. in der Lunge.

**Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Indikation	Einschränkung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Kommentar DGHO
metastasiert, symptomatisch	für Operation nicht geeignet	Strahlentherapie	kein Standard, z. B. bei Lungenmetastasen
metastasiert, symptomatisch	für Strahlentherapie nicht geeignet	Operation	seltene Konstellation, kein Standardvorgehen

metastasiert, symptomatisch	weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet	Best Supportive Care	nachvollziehbar
lokal fortgeschritten	weder für Operation noch für Strahlentherapie geeignet	Best Supportive Care	nachvollziehbar

Therapieempfehlungen für diese Patienten sollen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, auch in Übereinstimmung mit den US amerikanischen NCCN Guidelines [6].

#### 4. 2. Endpunkt Remissionsrate

In Manual der DGHO zur Frühen Nutzenbewertung hatten wir auch den Endpunkt Remissionsrate diskutiert [7] und festgestellt: „Wenn Remissionsraten als Endpunkt verwendet werden, sind sie im Zusammenhang mit der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten.“ In diesem Zusammenhang ist die Remissionsrate bei der Nutzenbewertung von Vismodegib ein eigenständiger Endpunkt. Daten zu Wirksamkeit von Vismodegib in Bezug auf die Remissionsrate (RR) und das progressionsfreie Überleben (PFÜ) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom sind in Tabelle 2, bei Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom in Tabelle 3 und zur Prävention des Auftretens operationspflichtiger Basalzellkarzinom bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Vismodegib beim lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom**

Studie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)
ERIVANCE [3]	63	43	9,5
EAP <sup>4</sup> [4]	56	46,4	n.e. <sup>5</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR-Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben; <sup>4</sup> EAP – Expanded Access Program; <sup>5</sup> n.e.- nicht angegeben;

Das lokal fortgeschrittene Basalkarzinom ist durch die mit dem bloßen Auge sichtbare Lokalisation des Tumors symptomatisch. Die Remissionsraten unter Vismodegib liegen bei etwa 45%, die progressionsfreie Überlebenszeit ist mit 9,5 Monaten klinisch relevant.

**Tabelle 3: Vismodegib beim metastasierten Basalzellkarzinom**

Studie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)
ERIVANCE [3]	33	30	9,5

EAP <sup>4</sup> [4]	39	30,8	n.e. <sup>5</sup>
----------------------	----	------	-------------------

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR-Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben; <sup>4</sup> EAP – Expanded Access Program; <sup>5</sup> n.e.- nicht angegeben;

Bei den Daten der Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom fehlt leider die Differenzierung in symptomatische und asymptomatische Patienten. Die Gesamtremissionsraten liegen bei 30%. Die progressionsfreie Überlebenszeit liegt mit 9,5 Monaten im selben Bereich wie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Sie ist klinisch relevant.

**Tabelle 4: Vismodegib zur Prävention operationspflichtiger Basalzellkarzinome bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom**

Erstautor / Jahr	Patienten-selektion	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Basalzellkarzinome (Fälle pro Jahr)
Tang, 2012 [5]	Gorlin-Goltz-Syndrom	Placebo	Vismodegib	41	29 vs 2 <sup>2</sup> p < 0,001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;

Die Daten zur Verhinderung des Auftretens operationspflichtiger Basalzellkarzinome bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom wurden in einer randomisierten Studie versus Placebo erhoben. Sie belegen eindrucksvoll und statistisch signifikant die Wirksamkeit von Vismodegib.

#### 4. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten unter Vismodegib häufig auf, allerdings selten im Grad 3 oder 4. An vorderster Stelle stehen Muskelkrämpfe, Alopezie, Störungen des Geschmackssinns, Gewichtabnahme, Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe [3, 4]. Die Nebenwirkungen sind reversibel. In Zusammenschau mit anderen Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs ist hier von einem Substanzklasseneffekt auszugehen.

#### 4. 4. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der SF-36 Fragebogen verwandt. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigten sich unter und nach der Vismodegib-Therapie nur geringe Veränderungen. Erhebungen zu spezifischen Symptomen im Sinne eines Patient-Related-Outcome (PRO) sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und in den publizierten Daten nicht enthalten.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Vismodegib ist wirksam bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom. Die Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund der geringen Patientenzahl, der Heterogenität des Krankheitsbildes und des Fehlens randomisierter Studien schwierig.

Wir schlagen ein Vorgehen analog von Medikamenten mit Orphan Drug Status vor. Der Zusatznutzen von Vismodegib ist nicht zuverlässig quantifizierbar.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: 8. Ausgabe 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 135:1177-1183, 1999. PMID: 10522664
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. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD et al.: Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. J Am Acad Dermatol, published online November 1, 2013. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.012
5. Tang JY, Mackay-Wiggan MJ, Aszterbaum M et al.: Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med 366:2180-2188, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113538
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal cell and squamous cell skin cancers. Version 2.2013. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf)
7. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Eggert Stockfleth (Charité Universitätsmedizin, Hauttumorzentrum, Berlin) und Prof. Dr. Jochen Utikal (Hauttumorzentrum, Universitätsmedizin Mannheim) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär