

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

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

6. Juni 2016

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

Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 15. Mai 2016

Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213

IQWiG Bericht Nr. 392

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vismodegib (Erivedge®)
 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
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Bericht des IQWiG
 6. Ausmaß des Zusatznutzens
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Vismodegib (Erivedge®) wird nach Ablauf der im Erstverfahren festgesetzten Frist von 2 Jahren durchgeführt. Vismodegib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Geschäftsführender Vorsitzender Vorsitzender Mitglied im Vorstand Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sowie Festlegungen von 2014 sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vismodegib

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Festlegung 2014
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen
Basalzellkarzinom, metastasiert symptomatisch (smBCC)	Best Supportive Care	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt		nicht belegt
Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten, Operation und Strahlentherapie nicht indiziert (laBCC)	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt		gering, Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Vismodegib ist ein wirksames Präparat bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem, metastasiertem Basalzellkarzinom.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht der klinischen Situation in Deutschland. Eine photodynamische Therapie ist Patienten mit superfizielltem Basalzellkarzinom vorbehalten und für den Vergleich mit Vismodegib nicht geeignet.
- Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Neu sind die Daten einer offenen Beobachtungsstudie mit 500 Patienten. Sie bestätigen in etwa die Ergebnisse der Zulassungsstudie (96 Patienten). Die Remissionsraten liegen zwischen 60 und 65% beim lokal fortgeschrittenen und bei 40-45% beim metastasierten Basalzellkarzinom.
- Belastende Nebenwirkungen sind unter Vismodegib häufig und liegen bei etwa 25% im CTCAE Grad 3-5.
- Die Zahl der pro Jahr in Deutschland für die Vismodegib-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. Eine sorgfältige, patientenbezogene Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vismodegib muss den subjektiven Gewinn an Symptombefreiheit und Lebensqualität durch die Remission bzw. eine progressionsfreie Zeit gegenüber den Nebenwirkungen einschl. Zweitneoplasien der Haut 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. Bei einer Gesamtzahl von etwa 210.000 neuerkrankten Patienten an nicht-melanotischem Hautkrebs wurden 700 Todesfälle ermittelt.

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 superfiziellm 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. Vismodegib wird einmal täglich oral in einer Dosierung von 150 mg appliziert. Ergebnisse der Zulassungs- und der nachfolgenden Beobachtungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Vismodegib beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (verstorbene Patienten, %)	SUE CTCAE Grad 5 (%)
ERIVANCE [3]	lokal fortgeschritten	Vismodegib	63	60,3	12,9	20,6	9,9
STEVIE [4]		Vismodegib	469	66,1	21,7	5,5	4,1
ERIVANCE [3]	metastasiert symptomatisch	Vismodegib	33	48,5	9,3	51,5	3,0
STEVIE [4]		Vismodegib	31	37,0	14,8	9,7	6,5

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – verstorbene Patienten, in %; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**;

Inzwischen befindet sich mit Sonidegib sich das zweite Arzneimittel aus dieser Substanzgruppe in der fortgeschrittenen klinischen Erprobung beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom [5]. 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 Vismodegib

Grundlage der Nutzenbewertung sind die finale Analyse der internationalen, nichtrandomisierten, multizentrischen Phase II Studie SHH4476g (ERIVANCE) und die Interimsanalyse der von den Zulassungsbehörden geforderten Beobachtungsstudie Studie MO25616 (STEVIE). Erivance umfasst 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom [3]. STEVIE umfasst 469 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und 31 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom [4]

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat – wie im ersten Verfahren - Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Unter diesem Begriff können die verschiedenen, auch in den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie „Basalzellkarzinom“ enthaltenen Therapieempfehlungen zusammengefasst werden.

4. 2. Studien

Die Daten der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) und ein großer Teil der Ergebnisse der offenen Beobachtungsstudie MO25616 (STEVIE) wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

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 stärker durch die belastenden Folgen der Erkrankung „im Leben“ beeinträchtigt. Mortalität ist bei Patienten mit Basalzellkarzinom als Endpunkt zu berücksichtigen, aber nicht als primärer Endpunkt geeignet.

In der Publikation der offenen Beobachtungsstudie STEVIE wurden 31 Todesfälle dokumentiert, davon 21 im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie. Die Todesursachen sind sehr unterschiedlich und wurden nur bei zwei Patienten von den Prüfarzten im möglichen kausalen Zusammenhang mit Vismodegib gesehen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit liegt in der Zulassungsstudie zwischen 9 und 13. In der offenen Beobachtungsstudie waren diese Zeit mit 14 und 22 Monaten sogar länger. Diese Zeiten sind relevant, wenn sie mit Symptombefreiheit und Verbesserung der Lebensqualität assoziiert sind. Die Unterschiede zwischen den kürzeren Zeiten in der Zulassungsstudie und den längeren Zeiten in der offenen Beobachtungsstudien sind nicht geklärt. Mögliche Erklärungen sind eine geringere Stringenz der Anwendung von Progressionskriterien und/oder ein prognostisch günstigeres Patientenkollektiv in der offenen Beobachtungsstudie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie liegen bei 60,3% (laBCC) und 48,5% (smBCC). Diese Remissionsraten wurden in der offenen Beobachtungsstudie mit 66,1% (laBCC) und 37,0% (smBCC) bestätigt.

4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig. Am häufigsten sind Muskelkrämpfe (64%), Alopezie (62%), Störungen des Geschmackssinns (54%), Gewichtabnahme (33%), Asthenie (28%) und Appetitlosigkeit (25%). Bei etwa einem Viertel der Patienten treten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 auf. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel. In Zusammenschau mit anderen Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs ist hier von einem Substanzklasseneffekt auszugehen.

Unter den Nebenwirkungen im CTCAE Grad 4 wurden einzelne Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Haut dokumentiert. Eine Publikation aus einem einzelnen Zentrum berechnete ein 6fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von sekundären Plattenepithelkarzinomen der Haut unter Vismodegib-Therapie, verglichen mit einer zentrumsinternen Kontrollkohorte [6].

4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde die Fragebögen SF-36 und Skindex-16 verwandt. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigten sich unter und nach der Vismodegib-Therapie nur geringe Veränderungen mit leichten Verbesserungen der physischen und der mentalen Verfassung im Krankheitsverlauf. Erhebungen zu spezifischen Symptomen im Sinne eines Patient-Related-Outcome (PRO) sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht enthalten.

5. Bericht des IQWiG

In die Erstellung des IQWiG-Berichtes waren kein ärztlicher Fachexperte und kein Patientenvertreter eingebunden. Das erklärt vielleicht die Anmerkungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die photodynamische Therapie ist nur eine Option bei superfiziell wachsendem, nicht infiltrativem Basalzellkarzinomen. Letztere Patienten sind die Zielgruppe für Vismodegib. Auch fehlt eine kritische Analyse der unerwünschten Ereignisse.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Vismodegib ist wirksam bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom. 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 Symptommfreiheit 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 2012. 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. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70100-2)
6. Ransohoff K, Tang JY, Sarin KY: Squamous change in basal-cell carcinoma with drug resistance. N Engl J Med 373:1079-1082, 2015. DOI: [10.1056/NEJMc1504261](https://doi.org/10.1056/NEJMc1504261)
7. Mohan SV, Chang J, Li S et al.: Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. JAMA Dermatol 152:527-532, 2016. DOI: [10.1001/jamadermatol.2015.4330](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4330)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Michael Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster) und Prof. Dr. Jochen Utikal (Hauttumorzentrum, Universitätsmedizin Mannheim) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand