



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sonidegib**

Vom 2. August 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	5
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	5
2.4 Therapiekosten .....	6
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>7</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sonidegib ist der 15. Februar 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sonidegib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) gemäß Fachinformation**

Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BZK), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sonidegib zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist:

Vismodegib

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des Basalzellkarzinoms 5-Fluorouracil (topisch), Imiquimod, Methylaminolevulinat und Vismodegib zur Verfügung.

zu 2. Grundsätzlich kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende nicht-medikamentöse Behandlungen in Betracht: Operation, Strahlentherapie, Kryotherapie, Kürettage (alleine oder in Kombination mit Elektrodesikkation), Elektrodesikkation und Lasertherapie.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Vismodegib: Beschluss vom 4. August 2016

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten weder für eine kurative Operation noch für eine kurative Strahlentherapie infrage kommen.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach werden die zugelassenen topisch eingesetzten Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Imiquimod und Methylaminolevulinat für die Behandlung von oberflächlichen, nodulären oder kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen eingesetzt. Sie kommen für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, für die weder eine Strahlentherapie noch eine Operation geeignet ist, nicht in Betracht. Methylaminolevulinat (Metvix®) wird im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT) eingesetzt, für die innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung keine Erstattungsfähigkeit für die Behandlung des Basalzellkarzinoms besteht.

Als zielgerichtete systemische Therapie kommt der Wirkstoff Vismodegib in Betracht, der eine Zulassung aufweist für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 4. August 2016). Unter der Behandlung mit Vismodegib zeigte sich in der vorliegenden Therapiesituation ein vergleichsweise gutes klinisches Ansprechen von relevanter Dauer, dem jedoch belastende Nebenwirkungen, unter anderem Muskelspasmen, Dysgeusie und Haarverlust, sowie eine relevante Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie mit der Therapie assoziierte Todesfälle gegenüber stehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt gefasst: Vismodegib *oder* Best-Supportive-Care. Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften/ Experten im vorliegenden Verfahren, d.h. vor dem Hintergrund, dass die Entscheidung für eine systemische Therapie bereits gefallen ist und unter Best-Supportive-Care keine Spontanremissionen auftreten, wird ausschließlich Vismodegib als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Dessen unbenommen kann für einen Teil der Patienten (z.B. ältere und multimorbide Patienten), der für eine systemische Therapie generell nicht in Frage kommt, Best-Supportive-Care eine Behandlungsoption darstellen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber Vismodegib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Sonidegib und Vismodegib vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis eines Zusatznutzens einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ohne Adjustierung durch einen Brückenkomparator vor. Aufgrund des Fehlens eines geeigneten Komparators konnte kein adjustierter indirekter Vergleich vollzogen werden.

Für Sonidegib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie BOLT in den Vergleich ein. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von Sonidegib, in welcher zwei unterschiedliche Dosierungen (800 mg bzw. 200 mg täglich) miteinander verglichen werden. Für Vismodegib zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie ERIVANCE heran. Es existieren jedoch weitere relevante Studien zu Vismodegib, welche der pharmazeutische Unternehmer nicht mit in den Vergleich mit einbezogen hat. Hierbei ist insbesondere der Ausschluss der Studie STEVIE als nicht adäquat einzustufen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies unter anderem dadurch, dass die Datenschnitte der Studien BOLT und ERIVANCE kompatibler seien. Jedoch sind insbesondere die Beobachtungsdauern, welche sich in den Studien BOLT und ERIVANCE substantiell unterscheiden, maßgeblich für die Vergleichbarkeit der Studien, sodass die Studie STEVIE der Studie ERIVANCE gleichzustellen ist.

Da zudem Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Dies ist selbst bei alleiniger Betrachtung der Studien BOLT und ERIVANCE nicht der Fall.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Sonidegib ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung ist nachvollziehbar, allerdings ist die den einzelnen Rechenschritten zugrundeliegende Datenlage unsicher, sodass die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten versehen sind. Die Untergrenze stellt tendenziell eine Unterschätzung dar. Insgesamt liegen die Angaben jedoch in einer plausiblen Größenordnung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Odomzo® (Wirkstoff: Sonidegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Mai 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002839/WC500192970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002839/WC500192970.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sonidegib darf nur durch einen in der Therapie von Patienten mit Basalzellkarzinom erfahrenen Facharzt (Facharzt/Fachärztin für

Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen) erfolgen.

Entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen aufgrund des teratogenen Potentials enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie eine Patientenkarte, in der die einzuhaltenden Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

### Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sonidegib	1 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vismodegib	1 x täglich	kontinuierlich	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Einheiten/Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sonidegib	200 mg	200 mg	30 HKP	365 HKP
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vismodegib	150 mg	150 mg	28 HKP	365 HKP

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sonidegib	7.212,34 €	1,77 €	408,63 €	6.801,94 €
Kombinationspartner und Vergleichstherapien				
Vismodegib	5.531,11 €	1,77 €	312,61 €	5.216,73 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. Juli 2017, eingegangen am 27. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Oktober 2017 statt.

Am 13. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sonidegib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Februar 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sonidegib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2018 18. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken