



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	8
4.	Verfahrensablauf	8
5.	Beschluss	10
6.	Anhang.....	13
B.	Bewertungsverfahren	16
1.	Bewertungsgrundlagen.....	16
2.	Bewertungsentscheidung	16
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
2.2	Nutzenbewertung	16
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	16
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.2.4	Therapiekosten.....	16
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	17
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	18
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	22
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	23
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	23
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	24
5.1	Stellungnahme der Sun Pharmaceuticals Germany GmbH	24
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	44

5.3	Stellungnahme der DGHO.....	49
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	62
D.	Anlagen	72
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	72
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	89

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ 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.

¹ 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 Brückenkompator 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

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	Jahres-durchschnittsverbrauch
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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss



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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAnz AT 08.08.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sonidegib wie folgt ergänzt:**

Sonidegib

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BAnz AT 17.08.2018 B7

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. August 2015):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vismodegib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vismodegib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 130-350 Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sonidegib	82.756,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vismodegib	68.003,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sonidegib**

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BANz AT 08.08.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sonidegib wie folgt ergänzt:

Sonidegib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. August 2015):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vismodegib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vismodegib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 130 bis 350 Patienten

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

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.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sonidegib	82 756,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vismodegib	68 003,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Sonidegib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sonidegib



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sonidegib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sonidegib
- **Handelsname:** Odomzo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Basalzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-338)

- [Modul 1 \(168,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2286/2018-02-13_Modul1_Sonidegib.pdf)
- [Modul 2 \(227,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2287/2018-02-13_Modul2_Sonidegib.pdf)
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2288/2018-02-13_Modul3A_Sonidegib.pdf)
- [Modul 4 \(10,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2289/2018-02-13_Modul4A_Sonidegib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(693,8 kB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/348/>

15.05.2018

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sonidegib (Odomzo®)

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

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

oder

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(339,7 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2290/2018-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sonidegib-D-338.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2018
 - Mündliche Anhörung: 25.06.2018
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/348/>

15.05.2018

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Sonidegib%20-%202018-02-15-D-338>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sonidegib - 2018-02-15-D-338*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.06.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.06.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sonidegib**

Stand: 06.06.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH	04.06.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2018
DGHO	05.06.2018
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	07.06.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH						
Müller, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Lange, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arntz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bentin, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Trilling, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Melchior, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Weichenthal, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	04. Juni 2018
Stellungnahme zu	Sonidegib / Odomzo®
Stellungnahme von	Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sun Pharmaceuticals nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Odomzo® (Sonidegib) für das folgende Anwendungsgebiet: „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.“ (Sun Pharmaceuticals 2018c)</p> <p>Position von Sun Pharmaceuticals:</p> <p>Sun Pharmaceuticals hat in dem eingereichten Dossier neben dem Nutzen von Sonidegib auch den Zusatznutzen gegenüber Vismodegib dargestellt. Der G-BA hatte Vismodegib in dem Beschluss vom 04.08.2016 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) bestätigt (G-BA 2016b).</p> <p>Auf Basis der eingereichten Unterlagen ergibt sich für Sonidegib eine vergleichbare Wirksamkeit zu Vismodegib, so dass ein Nachteil in der Wirksamkeit ausgeschlossen werden kann. Es ist zu betonen, dass Sonidegib neben den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1-Kriterien auch unter den weiterentwickelten modifizierten RECIST- (mRECIST-) Kriterien bewertet wurde.</p> <p>Neben der Nicht-Unterlegenheit in der Wirksamkeit verfügt Sonidegib über ein signifikant verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zu Vismodegib. Hierfür wurden zusätzliche Time-to-Onset-Analysen eingereicht, um die mediane Zeit bis zum Eintreten unerwünschter Ereignisse (UE) zu untersuchen (Sun Pharmaceuticals 2018g). Während die Wirkung von Vismodegib und Sonidegib zu einem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbaren Zeitpunkt einsetzt, treten bei Sonidegib weniger UE auf, welche zudem zu einem deutlich späteren Zeitpunkt einsetzen (Sekulic et al. 2015).</p> <p>Zusätzlich werden für den Endpunkt objektive Ansprechrate alle Daten sowie Auswertungen auf Läsionsebene eingereicht (Sun Pharmaceuticals 2018d, 2018e, 2018f, 2018h, 2018i).</p> <p>Auf Basis des indirekten Vergleichs und der nachgereichten Analysen kann ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Sonidegib gegenüber Vismodegib festgestellt werden.</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Sun Pharmaceuticals adressiert in dieser Stellungnahme die folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zusätzliche Median Time-to-Onset-Analysen der sicherheitsrelevanten Endpunkte2. Relevanz der Studie STEVIE3. Diskussion zur Änderung des Analysesets für den indirekten Vergleich4. Darstellung von Ereigniszeitanalysen5. Patientenrelevanz des Endpunkts objektive Ansprechrate	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend	<p>1. Zusätzliche Median Time-to-Onset-Analysen der sicherheitsrelevanten Endpunkte</p> <p>Zusätzlich zu den bereits veröffentlichten Daten der sicherheitsrelevanten Endpunkte im Dossier (Sun Pharmaceuticals 2018b) werden für Sonidegib Ereigniszeitanalysen der UE, die mit bereits veröffentlichten Daten zu Vismodegib verglichen werden können, eingereicht.</p> <p>Für die zusätzlich eingereichten Analysen wird der historische Vergleich von Sonidegib gegen Vismodegib ergänzt. Dazu konnten nur diejenigen UE verglichen werden, für die bei Vismodegib die Dauer bis zum Eintreten publiziert wurde. Die Analysen basieren dabei in beiden Fällen ausschließlich auf dem Patientenanteil, in dem das jeweilige UE aufgetreten ist.</p> <p>Tabelle 1 zeigt, dass in sechs von neun der untersuchten UE unter Sonidegib seltener UE nach 21 Monaten gegenüber einer Behandlung unter Vismodegib auftraten. Zudem traten die UE Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsverlust, Nausea, Diarrhoe und verminderter Appetit unter Sonidegib später auf. Das UE Fatigue trat dagegen früher auf. Folglich zeigt Sonidegib damit bei vergleichbarer Wirksamkeit eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des Sicherheitsprofils im Vergleich zu Vismodegib.</p>	<p>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.</p> <p>Für Vismodegib zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie ERIVANCE heran. Es existieren jedoch weitere relevante Studien zu Vismodegib, welche der</p>

Tabelle 1 Median Time-to-Onset-Analysen von Sonidegib im Vergleich zu Vismodegib, sofern für Vismodegib verfügbar. Datenschnitt jeweils 21 Monate nach Ende der Rekrutierung für BOLT und ERIVANCE

UE	Sonidegib 200 mg (n=79)		Vismodegib 150 mg (n=104)	
	UE-Häufigkeit (beliebiger Grad) nach 21 Monaten in %	Median [95 % KI] Monate bei Patienten, bei denen ein UE aufgetreten ist	UE-Häufigkeit (beliebiger Grad) nach 21 Monaten in %	Median [95 % KI] Monate bei Patienten, bei denen ein UE aufgetreten ist
Muskel-spasmen	43/79 (54,4 %)	2,07 [1,89-3,19]	74/104 (71 %)	1,89 [1,35-2,73]
Alopezie	39/79 (49,4 %)	5,55 [4,70-6,41]	68/104 (65 %)	3,38 [2,83-4,11]
Dysgeusie	35/79 (44,3 %)	3,71 [2,76-4,90]	56/104 (54 %)	1,48 [0,99-2,07]
Fatigue	24/79 (30,4 %)	1,08 [0,53-3,68]	42/104 (40 %)	2,79 [1,35-3,75]
Gewichts-verlust	24/79 (30,4 %)	6,47 [4,70-8,31]	52/104 (50 %)	6,13 [4,5-7,36]
Nausea	31/79 (39,2 %)	3,22 [1,51-4,63]	34/104 (33 %)	2,14 [0,59-6,67]
Erhöhte Kreatinin-Clearance > 2	12/79 (15,2 %)	2,58 [0,95-5,59]	NE (NE-NE)	NE [NE-NE]
Diarrhoe	25/79 (31,6 %)	6,47 [1,35-10,32]	27/104 (26 %)	4,47 [2,27-6,51]
Verminderter Appetit	18/79 (22,8 %)	3,60 [1,02-6,51]	28/104 (27 %)	2,87 [1,38-4,5]

Quelle: Sekulic et al. 2015; Sun Pharmaceuticals 2018g

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht gemessen (not evaluated); UE: unerwünschtes Ereignis

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.

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis des indirekten Vergleichs und der nachgereichten Analysen und der damit gezeigten relevanten Vermeidung von UE kann ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Sonidegib gegenüber Vismodegib festgestellt werden.</p>	
<p>Seite: 4 Zeilen: 21 - 28</p>	<p>2. Relevanz der Studie STEVIE</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert das Fehlen der Studie STEVIE im indirekten Vergleich in dem vom Sun Pharmaceuticals eingereichten Dossier. Die Berücksichtigung dieser Studie habe laut dem IQWiG einen relevanten Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte.</p> <p>„Der pU schließt die genannten Studien nicht in seine Nutzenbewertung ein. Insbesondere der Ausschluss der Studie STEVIE mit 1119 Patientinnen und Patienten mit laBCC ist nicht sachgerecht. Damit ist der Studienpool des pU unvollständig. Ein Zusatznutzen von Sonidegib ist damit nicht belegt. Dies ist insbesondere auch deshalb von Bedeutung, weil sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben (dem Endpunkt, auf dem der pU seinen Zusatznutzen begründet), aber auch bei anderen patientenrelevanten Endpunkten, durch Berücksichtigung der Studie STEVIE relevant ändern.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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.</p> <p>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 kompatibel seien. Jedoch sind insbesondere die Beobachtungsdauern, welche sich</p>

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sun Pharmaceuticals bewertet die Studie STEVIE als ungeeignet für einen historischen Vergleich.</u></p> <p>Die zeitliche Einteilung der Datenschnitte in der Studie STEVIE ist nicht öffentlich zugänglich. Es wird eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 17,9 Monaten benannt, allerdings ist die Länge der Expositionsdauer in der Studie STEVIE unklar. Diese Kritik wird auch durch das IQWiG geäußert (Basset-Seguin et al. 2017; IQWiG 2018). Folglich ist eine adäquate Zuordnung nicht möglich.</p> <p>Ohne Zuordnung bleibt unklar, ob es bei einem historischen Vergleich der Studie BOLT gegenüber der Studie STEVIE zu einer Über- oder Unterschätzung der Effektmaße kommt, da nicht klar ist, welche Studie die längere Nachbeobachtung der UE aufweist.</p> <p>Ein weiteres Verzerrungspotential ist durch die mögliche Behandlungsunterbrechung von bis zu acht Wochen in der Studie STEVIE gegeben (Basset-Seguin et al. 2017). Für Sonidegib war in der Studie BOLT lediglich eine maximale Behandlungsunterbrechung von bis zu drei Wochen möglich (Sun Pharmaceuticals 2017). Damit ist eine Verzerrung der sicherheitsrelevanten und Wirksamkeits-Endpunkte nicht auszuschließen.</p> <p>Darüber hinaus kann sich der Bericht von UE nach der Marktzulassung signifikant verändert haben. Dadurch ist ein historischer Vergleich zwischen Sonidegib und Vismodegib hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>In dem Verfahren von Vismodegib (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213) wurde die Studie STEVIE durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) letztlich für</p>	<p>in den Studien BOLT und ERIVANCE substantiell unterscheiden, maßgeblich für die Vergleichbarkeit der Studien, sodass die Studie STEVIE der Studie ERIVANCE gleichzustellen ist.</p>

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Bewertung ausgeschlossen (G-BA 2016b). Der G-BA bezieht sich im Beschluss zu Vismodegib auf ERIVANCE als pivotale Studie für die Zulassung von Vismodegib (G-BA 2016a).</p> <p>Aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials bewertet Sun Pharmaceuticals die Studie STEVIE weiterhin als ungeeignet für einen historischen Vergleich.</p>	
<p>Seite: 11 Zeilen: 5 - 10</p>	<p>3. Diskussion zur Änderung des Analysesets für den indirekten Vergleich</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert das Wechseln der Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate durch Sun Pharmaceuticals. Durch die Definition des primären Analysesets (pEAS) wären lediglich 64 % der randomisierten laBCC-Patienten für den genannten Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>„Im Verlauf der Studie wurde die Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate mehrfach geändert. Ein primäres Analysenset (pEAS) wurde definiert, in das Patientinnen und Patienten eingingen, bei denen die Tumore durch Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) und / oder Fotografien adäquat beurteilt wurden, und aus dem somit alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht für eine Bewertung nach mRECIST infrage kamen. Diese Population umfasste lediglich etwa 64 % der randomisierten laBCC-Patienten.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 1.</p>

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sun Pharmaceuticals erläutert, dass nicht die Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate geändert wurde, sondern verschiedene Analysesets zur Unterstreichung der Robustheit der Ergebnisse dargestellt wurden.</u></p> <p>Im Dossier von Sonidegib wurden verschiedene Analysesets dargestellt. Die Hauptanalyse im Dossier basierte auf dem pEAS mit den trennscharfen, weiterentwickelten mRECIST-Kriterien. Das pEAS wurde herangezogen, da es Teil der präspezifizierten Analysepopulationen war und im Studienbericht (Sun Pharmaceuticals 2017) und in Veröffentlichungen zur Studie BOLT als primäres Analyseset dargestellt ist (Migden et al. 2015).</p> <p>Der historische Vergleich wurde wiederum auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) mit den RECIST 1.1-Kriterien durchgeführt, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Analysen der Studie ERIVANCE zu ermöglichen (siehe Modul 4, Tabelle 4-76, Sun Pharmaceuticals 2018b). Das FAS entspricht dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip.</p> <p>Für den vom IQWiG angesprochenen Endpunkt objektive Ansprechrate wurde sowohl das pEAS als auch das FAS dargestellt. Zusätzlich wurde bei allen Analysesets zur Bewertung der Effektivität Sensitivitätsanalysen vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen und bestätigen.</p> <p>Folglich wurde nicht die Operationalisierung geändert, sondern mehrere Analysesets zur Unterstreichung der Robustheit der Ergebnisse dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite: 9 Zeilen: 23 - 34	<p>4. Darstellung von Ereigniszeitanalysen</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert, dass zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien keine Ereigniszeitanalysen von Sun Pharmaceuticals dargestellt wurden. Somit könne keine adäquate Diskussion zur Beobachtungsdauer in den eingeschlossenen Studien stattfinden.</p> <p>„Die Zeit von Studienbeginn bis zum Datenschnitt ist keine geeignete Kenngröße zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien. Relevanter für die Vergleichbarkeit der Studien ist ein Vergleich der Beobachtungsdauern, insbesondere da der pU für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte keine Ereigniszeitanalysen, sondern relative Risiken darstellt. [...] Eine Diskussion zu den Beobachtungsdauern in den eingeschlossenen Studien findet sich im Dossier des pU nicht.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <u>Sun Pharmaceuticals betont, dass für Vismodegib keine verwendbaren Ergebniszeitanalysen vorliegen und somit keine weitergehenden Analysen durchgeführt werden konnten. Ereigniszeitanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten sind nicht möglich.</u></p> <p>Sun Pharmaceuticals verweist auf die fehlenden öffentlich zugänglichen Daten zu Vismodegib. Es liegen keinerlei verwendbare Ergebniszeitanalysen zu Vismodegib vor.</p>	Siehe Kommentierung zu 1.

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach erneuter ausführlicher Prüfung aller verfügbaren Publikationen zu Vismodegib konnten keine relevanten Parameter und Daten identifiziert werden, um geeignete Ereigniszeitanalysen im historischen Vergleich darstellen zu können (Apalla et al. 2017; Basset-Seguin et al. 2015; Basset-Seguin et al. 2017; Caro und Low 2010; Chang, Anne Lynn S et al. 2014; Dreno et al. 2017; Hoff et al. 2009; Lear et al. 2014; LoRusso et al. 2011; Odom et al. 2017; Sekulic et al. 2012; Sekulic et al. 2015; Sekulic et al. 2017; Tang et al. 2016; Weiss et al. 2012).</p>	
<p>Seite: 11 Zeilen: 11 - 25</p>	<p>5. Patientenrelevanz des Endpunkts objektive Ansprechrare</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert, dass für den Endpunkt objektive Ansprechrare keine Einzelkomponenten dargestellt wurden. Zudem fehlen Angaben zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad. Stattdessen werden lediglich aggregierte Daten durch Sun Pharmaceuticals bereitgestellt. Eine Bewertung des Endpunkts objektive Ansprechrare kann somit nicht durchgeführt werden.</p> <p>„Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Vismodegib dargelegt, dass ohne Kenntnis der Einzelkomponenten des Endpunkts und Angaben zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie, die Größenordnung und Relevanz des Tumoransprechens nicht eindeutig ableitbar sind. [...] Dieses Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar, da solche Auswertungen bereits in den Nutzenbewertungen von Vismodegib gefordert und im Addendum zur 2. Bewertung von Vismodegib dargestellt wurden. Der pU stellt in seinem Dossier lediglich aggregierte Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen dar. Damit wären die Auswertungen zum</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 1.</p>

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt objektive Ansprechrate auch bei Vorliegen großer Effekte nicht verwertbar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><u>Sun Pharmaceuticals betont, dass die Bewertung des Tumoransprechens auf Basis der mRECIST-Kriterien unter Einbeziehung von Fotografie erfolgte, welche letztendlich als patientenrelevantes Kriterium den Ausschlag zugunsten eines Ansprechens gab. Eine Darstellung der Einzelergebnisse zu Läsionsgröße, Ulzeration und Fibrose wurde von Sun Pharmaceuticals nachgereicht.</u></p> <p>Die primären Auswertungen zum Ausmaß der Läsionen im eingereichten Dossier basieren bereits auf den – im Vergleich zu den RECIST-Kriterien strengeren – mRECIST-Kriterien. Das übergeordnete Entscheidungskriterium in mRECIST ist, wie im Flow Chart in Abbildung 1 dargestellt, die Fotografie. Allein die Fotografie spiegelt die Außenwahrnehmung des Tumors wider. Änderungen am Tumor sind somit auch vom Patienten selbst erkennbar und damit patientenrelevant.</p> <p>Außerdem sind die RECIST-Kriterien nur unzureichend dazu geeignet, das Tumoransprechen bei Patienten mit Ulzeration, Zysten sowie Vernarbung/Fibrosen zu bewerten (Dummer et al. 2016). Aus diesem Grund wurden die mRECIST-Kriterien im Rahmen einer Protokolländerung zu Beginn der Studie BOLT eingeführt.</p> <p>Das Kriterium für eine komplette Remission ist bei RECIST lediglich eine negative Biopsie; bei mRECIST sind mindestens zwei negative Biopsien sowie ein</p>	

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>komplettes Verschwinden der Tumorläsion bei MRT und Fotografie nötig (Eisenhauer et al. 2009; Lear et al. 2017; Migden et al. 2015).</p> <p>Zur Feststellung einer partiellen Remission verlangt mRECIST bei den fotografischen Kriterien zudem eine zweidimensionale Tumorbewertung und -schrumpfung im Vergleich zu einer eindimensionalen Tumorschrumpfung bei RECIST. Die strengere Auslegung der mRECIST-Kriterien im Vergleich zu RECIST ist auch in der Gegenüberstellung aus dem Appendix der Publikation von Lear et al. ersichtlich (Lear et al. 2017, Supplemental Table S1) wie auch in der Auswertung der Einzelkomponenten (Tabelle 3 und Tabelle 4).</p> <p>In neun bzw. vier Fällen wurde unter Verwendung der RECIST-Kriterien eine CR festgestellt, wohingegen unter Verwendung der mRECIST-Kriterien keine CR festgestellt wurde. Bei negativer Histologie kann bei mRECIST im Vergleich zu RECIST deutlich schwieriger das Ergebnis eines partiellen oder kompletten Tumoransprechens erzielt werden.</p> <p>Folglich wird die Bewertung als komplettes Tumoransprechen auf Basis mRECIST im Vergleich zu RECIST deutlich schwieriger ermöglicht. Ausschlaggebendes Kriterium ist hier letztendlich das patientenrelevante Kriterium der Fotografie.</p>	

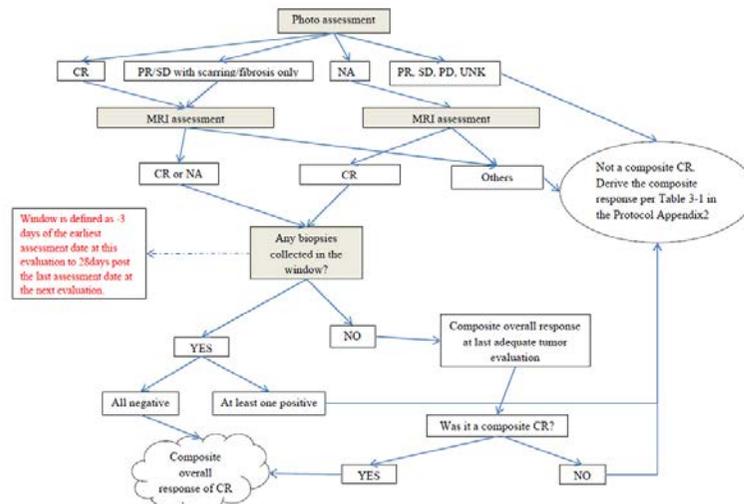


Abbildung 1: Flow Chart für die Bestimmung der objektiven Ansprechrates (Sun Pharmaceuticals 2017, Appendix 16.1.9)

Im Rahmen der Stellungnahme reicht Sun Pharmaceuticals eine Darstellung der Einzelergebnisse zu Läsionsgröße, Ulzeration und Fibrose nach (Sun Pharmaceuticals 2018d, 2018e, 2018f, 2018h, 2018i). Die für den historischen Vergleich eingereichten Daten zeigen, dass die Bewertung des Tumoransprechens bei 40 von 41 Respondern (FAS, 30 Monate, Sun Pharmaceuticals 2018h) anhand der patientenrelevanten Fotografie als ausschlaggebendes Kriterium erfolgte. Nur für einen Patienten lagen keine Fotos vor, sodass auf die Auswertung der radiographischen Bilder mittels MRT zurückgegriffen werden musste.

Zudem reicht Sun Pharmaceuticals Daten zur Robustheit zwischen der Bewertung des Prüfarztes und des IRC nach. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der beiden Prüfungen für die Einzelkomponenten des Endpunkts objektive Ansprechrates in Abhängigkeit von den mRECIST-Kriterien für die pEAS-Population, für die die Bewertungen nach mRECIST und RECIST 1.1 vorliegen. Es wird deutlich, dass die jeweiligen Bewertungen der Einzelkomponenten zwischen beiden Prüfungen unter Verwendung der mRECIST-Kriterien mit 40 von 42 übereinstimmenden

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Ergebnissen vergleichbar sind. Damit ist die Robustheit der beiden Prüfungsverfahren für die Einzelkomponenten des Endpunkts objektive Ansprechraten gegeben.</p> <p>Tabelle 2 Vergleich der Prüfergebnisse durch das unabhängige Review-Komitee und den Prüfarzt - mRECIST</p> <table border="1" data-bbox="311 772 1352 1093"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Prüfarzt, mRECIST, 42 Monate</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>CR, n (%)</th> <th>Non-CR, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">IRC, mRECIST, 42 Monate</th> <th>CR, n (%)</th> <td>2 (4,76)</td> <td>0 (0,00)</td> <td>2 (4,76)</td> </tr> <tr> <th>Non-CR, n (%)</th> <td>2 (4,76)</td> <td>38 (90,48)</td> <td>40 (95,24)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Total</th> <td>4 (9,52)</td> <td>38 (90,48)</td> <td>42 (100,00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Sun Pharmaceuticals 2018a mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; IRC: independent Review Committee; CR: Complete Response; n: number of patients in the pEAS</p>				Prüfarzt, mRECIST, 42 Monate		Total	CR, n (%)	Non-CR, n (%)	IRC, mRECIST, 42 Monate	CR, n (%)	2 (4,76)	0 (0,00)	2 (4,76)	Non-CR, n (%)	2 (4,76)	38 (90,48)	40 (95,24)	Total		4 (9,52)	38 (90,48)	42 (100,00)	
				Prüfarzt, mRECIST, 42 Monate			Total																
		CR, n (%)	Non-CR, n (%)																				
IRC, mRECIST, 42 Monate	CR, n (%)	2 (4,76)	0 (0,00)	2 (4,76)																			
	Non-CR, n (%)	2 (4,76)	38 (90,48)	40 (95,24)																			
Total		4 (9,52)	38 (90,48)	42 (100,00)																			

Tabelle 3 Vergleich der Prüfergebnisse durch den Prüfarzt – mRECIST und RECIST 1.1

		Prüfarzt, RECIST 1.1, 42 Monate		Total
		CR, n (%)	Non-CR, n (%)	
Prüfarzt, mRECIST, 42 Monate	CR, n (%)	4 (9,52)	0 (0,00)	4 (9,52)
	Non-CR, n (%)	9 (21,43)	29 (69,05)	38 (90,48)
Total		13 (30,95)	29 (69,05)	42 (100,00)

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2018a
mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR: Complete Response; n: number of patients in the pEAS

Tabelle 4 Vergleich der Prüfergebnisse durch das unabhängige Review-Komitee – mRECIST und RECIST 1.1

		IRC, RECIST 1.1, 42 Monate		Total
		CR, n (%)	Non-CR, n (%)	
IRC, mRECIST, 42 Monate	CR, n (%)	1 (2,38)	1 (2,38)	2 (4,76)
	Non-CR, n (%)	4 (9,52)	36 (85,72)	40 (95,24)
Total		5 (11,90)	37 (88,10)	42 (100,00)

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2018a
IRC: independent Review Committee; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR: Complete Response; n: number of patients in the pEAS

Stellungnehmer: Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit erfolgt unter den mRECIST-Kriterien, welche im Vergleich zu den RECIST-Kriterien bereits deutlich strengere Maßstäbe anlegen, der Ausschlag zugunsten oder zulasten eines Ansprechens auf Basis der patientenrelevanten Fotografie als ausschlaggebende Komponente.</p> <p>Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR gezeigt. Im historischen Vergleich zeigen sich dabei numerische, nicht signifikante Vorteile für Sonidegib, die zumindest unterstreichen, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Nachteil gibt.</p> <p>Letztendlich kann auf Basis des indirekten Vergleichs und der nachgereichten Analysen insbesondere zur Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Sonidegib gegenüber Vismodegib festgestellt werden.</p>	

Referenzliste

1. Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. et al. 2017. *Epidemiological trends in skin cancer*. *Dermatology practical & conceptual* 7 (2), S. 1–6.
2. Basset-Seguín N., Hauschild A., Kunstfeld R. et al. 2017. *Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial*. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 86, S. 334–348.
3. Basset-Seguín N., Hauschild, Axel, Grob J.-J. et al. 2015. *Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial*. *The Lancet. Oncology* 16 (6), S. 729–736.
4. Caro I. und Low J. A. 2010. *The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment*. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 16 (13), S. 3335–3339.
5. Chang, Anne Lynn S, Solomon J. A., Hainsworth J. D. et al. 2014. *Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70 (1), S. 60–69.
6. Dreno B., Kunstfeld R., Hauschild, Axel et al. 2017. *Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial*. *The Lancet. Oncology* 18 (3), S. 404–412.
7. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2016. *The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 75 (1), S. 113-125.e5.
8. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 45 (2), S. 228–247.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *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 – Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf, abgerufen am: 25.07.2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe 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 - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf, abgerufen am: 24.07.2017.
11. Hoff D. D. von, LoRusso P. M., Rudin C. M. et al. 2009. *Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 361 (12), S. 1164–1172.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *A18-10 - Sonidegib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2290/2018-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sonidegib-D-338.pdf, abgerufen am: 30.05.2018.
13. Lear J., Fife K., Gore M. et al. 2014. *Main Plenary Sessions: Interim analysis of STEVIE, a single-arm, open-label, multicentre study to evaluate the safety of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma*. *British Journal of Dermatology* 171, S. 2–8.

14. Lear J., Migden M. R. und Lewis K. 2017. *Supplementary Appendix to: 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*. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14542>, abgerufen am: 30.05.2018.
15. LoRusso P. M., Rudin C. M., Reddy J. C. et al. 2011. *Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors*. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 17 (8), S. 2502–2511.
16. Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2015. *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*. *The Lancet. Oncology* 16 (6), S. 716–728.
17. Odom D., Mladi D., Purser M. et al. 2017. *A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma*. *Journal of skin cancer* 2017, S. 1–7.
18. Sekulic A., Migden M. R., Basset-Seguín N. et al. 2017. *Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study*. *BMC cancer* 17 (1), S. 332.
19. Sekulic A., Migden M. R., Lewis K. et al. 2015. *Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 72 (6), S. 1021-1026.e8.
20. Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. et al. 2012. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 366 (23), S. 2171–2179.
21. Sun Pharmaceuticals 2017. *Full Clinical Study Report CLDE225A2201 (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of efficacy and safety of two dose levels of LDE225 in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): 42-month analysis. Data on file.*
22. Sun Pharmaceuticals 2018a. *Comparison mRECIST vs. RECIST and IRC vs. investigator. Data on file.*
23. Sun Pharmaceuticals 2018b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sonidegib (Odomzo): Modul 4A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2289/2018-02-13_Modul4A_Sonidegib.pdf, abgerufen am: 30.05.2018.
24. Sun Pharmaceuticals 2018c. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Verfügbar unter: <https://glo.mmi-cms.de/documents/fachinformation-odomzo.pdf>, abgerufen am: 04.06.2018.
25. Sun Pharmaceuticals 2018d. *Lesion assessments. Data on file.*
26. Sun Pharmaceuticals 2018e. *Lesion assessments Supplement. Data on file.*
27. Sun Pharmaceuticals 2018f. *Local response assessment. Data on file.*
28. Sun Pharmaceuticals 2018g. *Median Time-to-Onset-Analysis. Data on File.*
29. Sun Pharmaceuticals 2018h. *Response assessment mRECIST. Data on file.*
30. Sun Pharmaceuticals 2018i. *Response assessment RECIST 1.1. Data on file.*
31. Tang J. Y., Ally M. S., Chanana A. M. et al. 2016. *Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *The Lancet Oncology* 17 (12), S. 1720–1731.

32. Weiss G., Oro A., Chang A. L. et al. 2012. *Expanded access study of laBCC and mBCC patients treated with the Hedgehog-pathway inhibitor vismodegib*. Verfügbar unter: http://www.poster-submission.com/cdrom/download_poster/33/22424/1111, abgerufen am: 17.05.2018.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2018
Stellungnahme zu	Sonidegib (Odomzo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sonidegib (Odomzo) von Sun Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sonidegib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Vismodegib oder Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Mangels einer direkt vergleichenden Studie legte der Hersteller im Dossier einen nicht adjustierten Vergleich zu Vismodegib anhand einzelner Studienarme vor. Dieser Vergleich wurde vom IQWiG als ungeeignet eingestuft. Das IQWiG bemängelte dabei zum einen den Ausschluss einer weiteren potenziell relevanten Studie zu Vismodegib, zum anderen die unzureichende Größe der Effekte. Es sei nicht auszuschließen, dass die im indirekten Vergleich gezeigten Unterschiede allein durch Verzerrung entstanden sein könnten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA verstößt gegen eigene Verfahrensordnung: zusammenfassende Dokumentation auch nach Jahren nicht verfügbar</p> <p>Es ist festzustellen, dass die die zusammenfassende Dokumentation zu der für die vorliegenden Verfahren relevante Nutzenbewertung zu Vismodegib aus dem Jahr 2016 immer noch nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit insb. für die Dossiererstellung nicht möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i><i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Sonidegib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. Juni 2018
Stellungnahme zu	Sonidegib
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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.</p> <p>1.</p> <p><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vismodegib</i></p> <table border="1" data-bbox="165 871 1431 1121"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten, Operation und Strahlentherapie nicht indiziert (laBCC)</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>2.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sonidegib ist der zweite Hedgehog-Inhibitor für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom der Haut. 	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten, Operation und Strahlentherapie nicht indiziert (laBCC)	Best Supportive Care	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten, Operation und Strahlentherapie nicht indiziert (laBCC)	Best Supportive Care	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Basalzellkarzinom spielt die pathologische Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs durch genetische Mutationen. Die häufigsten erworbenen Mutationen betreffen <i>PTCH1</i> bei etwa 85% und von <i>SMO</i> bei etwa 10% der Patienten. Genetische Alterationen im Hedgehog-Signalübertragungsweg wurden inzwischen bei sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>4. 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 superfiziellen Basalzellkarzinom ist die photodynamische Therapie eine Alternative [2].</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ergebnisse der Zulassungs- und der nachfolgenden Beobachtungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Sonidegib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	54,0 ⁷		
BOLT [6] BOLT [7] Dossier	lokal fortgeschritten	Sonidegib 200	66	62,1	19,3	93,2 ⁷
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;						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weitere klinische Studien zur Wirksamkeit der Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs werden u. a. bei Patienten mit Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumoren und Leukämien durchgeführt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Sonidegib</p> <p>5. 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>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 geeignet Inhibitor entschieden.</p> <p>Entsprechend halten wir Vismodegib für die geeignete ZVT in diesem Verfahren.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>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].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Sonidegib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt in der Zulassungsstudie bei 19,3 Monaten. Die Ergebnisse sind mit denen von Vismodegib vergleichbar.</p>	Siehe Kommentierung zu 6.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>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.</p>	Siehe Kommentierung zu 6.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>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.</p>	Siehe Kommentierung zu 6.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>20 der 66 Patienten (30,3%) brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.</p> <p>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 im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 20 Monate nach der Anwendung zwei verschiedene Verhütungsmethoden anwenden.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 6.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>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].</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 6.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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.</p> <p>Mit Sonidegib steht jetzt der zweite Hedgehog-Inhibitor zur Verfügung. Anders als Vismodegib ist die Zulassung auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom begrenzt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>Für Vismodegib zieht der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie ERIVANCE heran. Es existieren jedoch weitere relevante Studien zu Vismodegib, welche der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an Symptombfreiheit und Lebensqualität durch Remission und progressionsfreie Zeit gegen die häufigen Nebenwirkungen abwägen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

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/032-021l_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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1111/jdv.14542)

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	<< 05.Juni.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Sonidegib/Odomzo >>
Stellungnahme von	<< Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Basalzellkarzinom (BCC) der Haut ist der häufigste bösartige Tumor des Menschen. Dabei handelt es sich um eine zumeist sich langsam lokal ausbreitende Neubildung vermutlich des Haarbalgepithels der Haut. Das BCC ist einer typischerweise lokal destruierende und im fortgeschrittenen Zustand die tieferen Schichten infiltrierende Erkrankung, die aber nur selten metastasiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann von einer extrem häufigen, aber im Regelfall lokal begrenzten Tumorerkrankung gesprochen werden. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines BCC ist die Belastung der Haut mit natürlicher UV-Strahlung. Die Manifestation des Tumors auf lichtgeschädigter Haut erfolgt oftmals erst im Verlauf von Jahrzehnten der chronischen Lichtschädigung, so dass das BCC ein typischer Tumor des höheren Alters ist. Die zunehmende Häufigkeit des lichtbedingten Hautkrebses seit der Nachkriegszeit sowie die demographische Entwicklung in der deutschen Gesellschaft mit allgemein zunehmender Lebenserwartung führen gleichermaßen zu einer fulminanten Inzidenzsteigerung dieser Tumoren.</p> <p>Die veröffentlichten Daten zur Häufigkeit des BCC z.B. durch Krebsregister lassen in der Regel außer acht, dass etwa ein Drittel der Patienten im Laufe der Zeit Zweit-, bzw. Mehrfachtumoren entwickeln, so dass die tatsächliche Häufigkeit des BCC noch deutlich höher zu veranschlagen ist.</p> <p>Therapeutisch ist das BCC in den meisten Fällen erfolgreich durch lokale Maßnahmen zu behandeln. Hierbei steht die chirurgische Behandlung im Vordergrund. Sie stellt eine einfache, gleichermaßen sichere wie erfolgreiche Methode dar, ein Fortschreiten und Rezidiv der Erkrankung zu verhindern. Neben der klassischen Herangehensweise einer chirurgischen Entfernung mit Sicherheitsabstand hat sich heute an Lokalisationen im Gesicht oder anderen anatomisch problematischen Lokalisationen die mikrographisch kontrollierte Chirurgie als Standard etabliert.¹</p> <p>Alternativen zur chirurgischen Entfernung stellen vor allem die Strahlentherapie, aber auch andere destruierende Verfahren zur Elimination der Tumorzellen dar. Zu letzteren gehören die Kryotherapie (Vereisung) sowie ablativ Verfahren, wie die Elektrokauterisation oder ablativ Laserverfahren.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allen diesen Therapieverfahren ist gemein, dass sie keine sichere Aussage über die komplette Entfernung des Tumors erlauben, wie sie mit den histologisch bzw. histographisch kontrollierten chirurgischen Vorgehensweisen möglich ist.</p> <p>Eine weitere Gruppe von äußerlichen Behandlungsmethoden steht zur Verfügung, deren Mechanismus nicht primär destrierend ist, sondern die eine gewisse Spezifität in der antineoplastischen Wirkung besitzen. Hierzu zählen die lokale Immuntherapie mit Imiquimod, die topische Chemotherapie mit 5-Fluoro-Uracil sowie die photodynamische Therapie. Bei diesen Therapieverfahren stehen im wesentlichen superfizielle BCC im Fokus, die aufgrund ihrer Anzahl oder ihrer Lokalisation nicht bevorzugt für eine operative Entfernung geeignet erscheinen. Die eingeschränkte Operabilität ist in vielen Fällen eine relative Kontraindikation aufgrund bestehender Risiken, zu erwartender Komplikationen bzw. einem erwartbar schlechten kosmetischen und/oder funktionellem Ergebnis der Therapie.</p> <p>Hinsichtlich ihrer Rezidivfreiheit bleiben die genannten Verfahren hinter den Ergebnissen der histographisch kontrollierten Chirurgie zurück, beispielsweise trat in einer randomisierten Studie an knapp 200 Patienten mit kleinen oberflächlichen BCC gegenüber mit PDT innerhalb eines Jahres in 9,3 % ein Lokalrezidiv auf (gegenüber 0% mit OP). Der Vorteil einer PDT oder anderer nicht-destruktiver Verfahren ergibt sich vor allem im Hinblick auf den kosmetischen und/oder funktionellen Therapieerfolg. Das kosmetische Ergebnis wurde in der genannten Studie mit PDT in 93% als "exzellent" oder "gut" beurteilt (gegenüber 51% nach OP). Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch mit topischer Immuntherapie bei problematisch lokalisierten BCC erzielen.¹</p>	
<p>Das lokal fortgeschrittene und das metastasierte Basalzellkarzinom</p> <p>Gegenüber den unkomplizierten Formen des BCC stellen das lokal fortgeschrittene BCC ("locally advanced" - laBCC) wie auch das metastasierte BCC (mBCC) klinisch seltene Situationen dar, in denen die obengenannten Therapiemaßnahmen häufig unzureichend sind.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die nichtoperativen topischen Verfahren sind sämtlich <u>nicht</u> für große ausgedehnte Tumoren einsetzbar, was sich in der jeweiligen Zulassung und den entsprechenden Leitlinien auch deutlich niederschlägt.¹ Die Gruppe von lokal fortgeschrittenen Tumoren ("locally advanced" - laBCC) ist bislang ausschließlich durch ausgedehnte plastische Chirurgie sowie Strahlentherapie angehbar. Beide Verfahren stoßen bei sehr ausgedehnten Tumoren jedoch nicht selten an ihre Grenzen was den kurativen Erfolg sowie das funktionelle und kosmetische Ergebnis angeht.</p> <p>Historisch wurden Fälle von laBCC mit den eigenständigen Diagnosetermini Ulcus rodens und Ulcus terebrans belegt. Art und Ausprägung dieser Erkrankungsformen haben mit den eingangs beschriebenen Erscheinungsformen des typischen BCC kaum mehr etwas gemein. Sie stellen große, tiefere Strukturen wie Weichteile und Knochen infiltrierende und destruierende Geschwüre dar, die teilweise bereits primär weder durch Operation noch durch Strahlentherapie erfolgreich zu behandeln sind. Im Falle eines primär operativen oder strahlentherapeutischen Vorgehens ist die Rezidivrate hoch, so dass es oftmals im Verlauf der Erkrankung zu schwer beherrschbaren Situationen kommt.^{2, 3 4}</p> <p>Die Häufigkeit dieser Sonderformen ist nicht genau bekannt, dürfte aber unter 0,1% der Fälle liegen. Es ist wegen der Besonderheiten dieser Population (Alter, Komorbiditäten u.a.) und der sehr individuell zu gestaltenden Behandlung plausibel, dass randomisierte Therapiestudien mit standardisierten Kontrollarmen weder vorliegen noch jemals zu erwarten sind. Es sollte an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass das laBCC im Grunde eine eigenständige Erkrankung (im Sinne des historischen "Ulcus rodens") darstellt, deren Behandlung und Prognose wenig mit dem üblichen BCC gemein hat und damit auch und gerade im Hinblick auf die Therapieoptionen und deren Nutzen in keiner Weise mit dem gewöhnlichen BCC verglichen werden kann.¹⁻³</p> <p>Das lokal fortgeschrittene BCC entspricht damit einer schweren seltenen Erkrankungssituation mit unzureichenden konventionellen Therapiemöglichkeiten.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Vismodegib stand erstmals ein spezifischer Inhibitor zur Verfügung, der geeignet ist, der konstitutiven Aktivierung des Sonic-Hedgehog-Signalweges wie er bei syndromalen BCC (Gorlin-Golz-Syndrom), aber auch bei der großen Mehrheit der sporadischen BCC vorliegt, entgegenzuwirken und dadurch eine Tumorremission herbeizuführen.</p> <p>Mit Sonidegib steht nun seit dem vergangenen Jahr ein zweiter Vertreter dieser Substanzklasse für das laBCC zur Verfügung. Im Grundsatz entsprechen sich Wirkweise, Wirkung und auch das Spektrum unerwünschter Wirkungen beider Medikamente.</p>	
<p>Die Firma Sun Pharma hat in ihrem Dossier zur Nutzenbewertung von Sonidegib im Vergleich zu Vismodegib einen Zusatznutzen für die Therapie mit Sonidegib proklamiert. Begründet wird diese Einschätzung über einen nichtadjustierten direkten Vergleich der Therapiearme Sonidegib 200 mg aus der BOLT Studie mit Vismodegib 150 mg aus der Erivance Studie.</p> <p>Im Ergebnis wird im historischen Vergleich beider Medikamente eine bessere Verträglichkeit von Sonidegib im Vergleich zu Vismodegib gesehen, während die Wirksamkeit als äquivalent beurteilt wird. Insbesondere für das Auftreten von Muskelkrämpfen und Haarverlust wird ein Vorteil für Sonidegib gesehen.</p> <p>In seiner Dossierbewertung vom 9.5.2018 kommt das IQWiG zu dem Schluß, dass ein solcher Vorteil nicht hinreichend begründet sei, insbesondere wird der ausschließliche Vergleich zwischen der BOLT- und der Erivance-Studie bemängelt und das Nichteinbeziehen der STEVIE-Studie.</p> <p>Das ähnliche Wirksamkeitsprofil entspricht den klinischen Erfahrungen, wobei diese mit Sonidegib noch relativ begrenzt sind. Auch eine indirekt vergleichende Auswertung der BOLT- und Erivance-Daten kommt zu diesem Schluß.⁵</p> <p>Die Fachgesellschaft möchte in dieser Stellungnahme im wesentlichen noch einmal auf die klinische Relevanz der diskutierten Unverträglichkeiten eingehen.</p>	<p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie eingangs beschrieben, stellt das BCC einen nur selten metastasierenden Tumor dar. Das gilt auch für Patienten mit inoperabel ausgedehnten laBCC, die zwar eine gewisse krankheitsspezifische Mortalität haben, insgesamt aber einen eher chronischen Verlauf aufweisen. Obwohl unter einer Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren in einem gewissen Anteil komplette Remissionen erzielt werden können, sind auch diese nicht immer dauerhaft und ein größerer Anteil von Patienten erzielt eine partielle Remission. Ziel der Therapie ist somit in vielen Fällen eine stabile Remission bzw. eine dauerhafte Krankheitskontrolle zu erzielen, was die langfristig Verträglichkeit der Behandlung zu einem wichtigen Endpunkt macht.</p> <p>Im Fokus der Verträglichkeit einer Therapie mit den Hedgehog-Inhibitoren Sonidegib und Vismodegib stehen im wesentlichen drei Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskelkrämpfe • Haarverlust • Geschmacksstörungen (Dysgeusie) <p>Daneben kommen weitere Nebenwirkungen vor, unter denen vor allem gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsverlust und Fatigue von Bedeutung sind.</p> <p>In der klinischen Praxis sind es aber vor allem die drei erstgenannten Nebenwirkungen, die unter der Therapie für Patienten belastend sind und die nicht selten zu einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch führen.</p> <p>Obwohl keine dieser Nebenwirkungen per se lebensbedrohlich ist und auch in der Regel kein bleibender körperlicher Schaden entsteht, ist aus klinischer Sicht die Relevanz für die Patienten durchaus nachvollziehbar. Die Muskelkrämpfe treten intermittierend spontan auf und sind schlecht symptomatisch zu behandeln. Die führt zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität und wird von Patienten als häufigstes einschränkendes Problem unter der Behandlung genannt. Eine prophylaktische Behandlung mit Kalziumantagonisten (z.B. Amlodipin 10mg) wurde vereinzelt als</p>	<p>von Sonidegib, in welcher zwei unterschiedliche Dosierungen (800 mg bzw. 200 mg täglich) miteinander verglichen werden.</p> <p>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 kompatibel seien. Jedoch sind insbesondere die Beobachtungsdauern, welche sich in den Studien BOLT und ERIVANCE substantiell unterscheiden, maßgeblich für die Vergleichbarkeit der Studien,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hilfreich beschrieben und kann versucht werden, meist aber lassen sich die Krämpfe auch damit nicht befriedigend unterdrücken. Die kumulative Inzidenz von Muskelkrämpfen nimmt mit der Therapiedauer zu und betraf z.B. in der Erivance-Studie bei Patienten mit über einem Jahr Therapiedauer nahezu 90 Prozent der Patienten.⁶</p> <p>Ein ähnliches Problem stellen die Geschmacksstörungen dar, die sich einerseits als Geschmacksverlust oder auch als Geschmacksverfälschung bzw. Beigeschmack beim Verzehr verschiedener Nahrungsmittel darstellen. Dies wird von Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen, von vielen aber ebenfalls als starke Einschränkung der Lebensqualität beurteilt. Auch hier haben sich bislang keine durchschlagend effektiven Prophylaxe- bzw. Therapiemaßnahmen etabliert. Die kumulative Inzidenz bei Langzeitbehandlung liegt bei nahezu 70%.</p> <p>Die Alopezie schließlich ist in Problem, das in der Onkologie geläufig ist und - wie bei anderen Krebstherapien auch - eine Nebenwirkung mit individuell unterschiedlicher Relevanz darstellt. Eine Prophylaxe ist nicht möglich, Abhilfe schafft gegebenenfalls ein Haarersatz. Besonders bei weiblichen Patienten besteht hier die Wahrnehmung einer deutlichen Einschränkung und ein Haarersatz wird nur eingeschränkt als hilfreiche Lösung akzeptiert.</p> <p>Bei der Behandlung mit Sonidegib gibt es die Möglichkeit durch in der Fachinformation empfohlene Dosismodifikationen den beschriebenen Nebenwirkungen entgegenzuwirken. so kann beispielsweise durch eine Verabreichung des Medikamentes nur an jedem zweiten Tag unter Umständen die Verträglichkeit verbessert werden. Die zukünftigen Erfahrungen mit dem Medikament bleiben abzuwarten, ob diese präspezifizierten Dosismodifikationen zu einer besseren Verträglichkeit bei gleichbleibender Effektivität führen.</p> <p>Bei der Behandlung von Vismodegib haben sich aus der Erfahrung, dass die Nebenwirkungen nach Absetzen bzw. Pausieren der Therapie häufig rasch abklingen ebenfalls intermittierende Therapiepausen als hilfreich erwiesen. In der Studie MIKIE wurden solche intermittierenden Schemata geprüft, wobei zwar das Auftreten der genannten Nebenwirkungen nicht deutlich seltener</p>	<p>sodass die Studie STEVIE der Studie ERIVANCE gleichzustellen ist.</p> <p>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.</p> <p>Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu verzeichnen war als bei der dauerhaften Gabe, aber insgesamt eine längere Behandlungsdauer (16,6 Monate) erzielt werden im Vergleich zu Vismodegib beispielsweise in der STEVIE- (8,6 Monate) oder Erivance-Studie (12,9 Monate).⁶⁻⁸</p> <p>Insgesamt wird die klinische Praxis zeigen, wie mit den verschiedenen Anpassungen der jeweiligen Therapieschemata eine bessere Langzeitverträglichkeit erzielt werden kann. Die Fachgesellschaft begrüßt ausdrücklich, dass es mit Sonidegib eine weitere Alternative für Patienten mit laBBC gibt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifenberger J, Dirschka T, Garbe C. S2k kurzleitlinie – basaltzellkarzinom der haut. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013;11 Suppl 3:11-16
2. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer metastasis reviews*. 2004;23:389-402
3. Wollina U, Tchernev G. Advanced basal cell carcinoma. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 2013;163:347-353
4. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:497-503
5. Odom D, Mladi D, Purser M, Kaye JA, Palaka E, Charter A, Jensen JA, Sellami D. A matching-adjusted indirect comparison of sonidegib and vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Journal of skin cancer*. 2017;2017:6121760
6. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Dirix L, Hou J, Yue H, Hauschild A. Pivotal erivance basal cell carcinoma (bcc) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced bcc. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72:1021-1026 e1028
7. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, Grob JJ, Puig S, Gilberg F, Bergstrom D, Page DR, Rogers G, Schadendorf D. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (mikie): A randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:404-412
8. Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dreno B, Mortier L, Ascierto PA, Licitra L, Dutriaux C, Thomas L, Meyer N, Guillot B, Dummer R, Arenberger P, Fife K, Raimundo A, Dika E, Dimier N, Fittipaldo A, Xynos I, Hansson J. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of stevie, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334-348

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sonidegib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Juni 2018

von 10.00 Uhr bis 10.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sun Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Herr Dr. Arntz
Frau Dr. Lange
Herr Dr. Müller
Herr Dr. Schwenke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior
Herr Dr. Rasch

Angemeldete **Dolmetscherinnen:**

Frau Bentin
Frau Trilling

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren für Sonidegib. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Der guten Ordnung halber muss ich wieder einmal die Anwesenheit feststellen für unser Wortprotokoll, das wir führen. Es müssten da sein für Sun Pharmaceuticals Germany GmbH zum einen Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Müller, Herr Dr. Arntz, Frau Dr. Lange, als Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Trilling; da hat ein Wechsel stattgefunden, jawohl. Aus der Praxis müssten da sein zum einen Herr Professor Dr. Weichenthal von der ADO und Herr Professor Wörmann für die DGHO, für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Frau Melchior und Herr Dr. Rasch. – Das waren alle, die gemeldet sind. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend einige aus seiner Sicht wichtige Bemerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG zu machen. Für mich wäre wichtig, dass wir uns vielleicht schon in der Einleitung, aber auch in der weiteren Anhörung unter anderem mit der Frage beschäftigen, wie die Relevanz der Studie STEVIE für den historischen Vergleich eingeschätzt wird und ob insgesamt ein historischer Vergleich für die Nutzenbewertung als geeignet angesehen wird. Daneben können und sollen natürlich alle anderen Fragen diskutiert werden, die von Relevanz sind. – Wer möchte mit der Einführung für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Das ist Herr Dr. Müller. – Bitte schön.

Herr Dr. Müller (Sun): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, die relevanten Aspekte zur Nutzenbewertung von Sonidegib heute diskutieren zu können, sowie für die Möglichkeit eines einleitenden Statements.

Sun Pharmaceuticals, das für Sie alle sicherlich noch unbekannt sein dürfte, blickt als noch immer gründergeführtes Unternehmen auf eine inzwischen 36-jährige Unternehmensgeschichte zurück. Unser Geschäftsbereich für innovative Arzneimittel wurde allerdings erst vor zwei Jahren ins Leben gerufen. Wir haben Sonidegib in Europa vor einem Jahr übernommen und durchlaufen den Prozess der frühen Nutzenbewertung zum ersten Mal. Daher bitten wir auch um Nachsicht, falls bei unserer Premiere hier noch nicht alles von Anfang an perfekt gewesen sein sollte.

Zur Vorstellung meiner Kollegen: Mit mir heute sind Frau Dr. Lange, die als Medical Affairs Managerin in Deutschland tätig ist. Daneben sitzt Herr Dr. Arntz, der in unserer europäischen Zentrale in Amsterdam den Bereich Medical Affairs verantwortet. Bei der Biostatistik unterstützt uns, in dieser Runde durchaus bekannt, Herr Dr. Schwenke. Mein Name ist Michael

Müller, ich bin vom Hintergrund Gesundheitsökonom und verantworte den Bereich Market Access.

Wir befassen uns heute mit dem Wirkstoff Sonidegib, der die zweite verfügbare systemische Therapie für ein Progressionsstadium des Basalzellkarzinoms, nämlich des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms, ist. Ich möchte hierzu anmerken, dass es sich hierbei um eine äußerst seltene Indikationsstellung handelt, bei der die Möglichkeit der Anwendung der konventionellen Verfahren der chirurgischen Entfernung oder der Radiotherapie per Label ausgeschlossen sein müssen. Es handelt sich daher mit weniger als 350 betroffenen Patienten in der GKV-Population um eine sehr kleine Patientenpopulation.

Bisher stand mit Vismodegib ein erstes Molekül zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zur Verfügung, dessen Anwendung, wie der G-BA in unserem Beratungsgespräch zur zVT ausgedrückt hat, allerdings mit einem schwerwiegenden Nebenwirkungsprofil einhergeht. Mit Sonidegib ist nun eine zweite Therapieoption aus der Klasse der Hedgehog-Inhibitoren verfügbar. Im Hinblick auf die klinische Effektivität in Form der objektiven Ansprechrates haben wir dargestellt, dass Sonidegib dem Molekül Vismodegib mindestens ebenbürtig ist. Hierzu möchten wir anmerken, dass Sonidegib zusätzlich unter den weiterentwickelten, deutlich strengeren mRECIST-Responsekriterien zur Bewertung des Tumors evaluiert wurde.

Diese härteren Kriterien erschweren die Bewertung zugunsten eines partiellen oder kompletten Tumoransprechens nochmals deutlich. Jedoch zeigt Sonidegib auch in diesem Datensatz robuste Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts der objektiven Ansprechrates auf Basis der RECIST-Kriterien sehen wir bereits durch den Beschluss des G-BA zu Vismodegib aus dem Jahr 2016 als validiert an.

Darüber hinaus wurden, wie in der primären Publikation zur BOLT-Studie von Migden im Jahr 2015 beschrieben, die mRECIST-Kriterien eingeführt, um potenziellen Problemen der Tumorbewertung mittels RECIST bei Ulzeration, Vernarbung oder Fibrose entgegenzuwirken. Wie erwähnt, zeigt Sonidegib aber auch in diesem Datensatz der weiterentwickelten, deutlich härteren mRECIST-Kriterien robuste Kriterien hinsichtlich des Tumoransprechens.

Wir haben dem G-BA im Rahmen der Stellungnahme dennoch sämtliche Rohdaten zum Endpunkt der objektiven Ansprechrates nachgeliefert. Diese Daten belegen, dass bei 40 von 41 Patienten, die die objektive Ansprechrates unter Sonidegib erreichten, diese Entscheidung zugunsten des Ansprechens auf Basis der fotografischen Bewertung getroffen wurde. Im Gegensatz zu den beiden anderen mRECIST-Kriterien des MRT und der Histologie spiegelt nur das Foto die Außenwahrnehmung des Patienten wider und ist damit in höchstem Maße patientenrelevant.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils haben wir einen indirekten Vergleich vorgelegt, der ein signifikant verbessertes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Vismodegib zeigt. In unserer Stellungnahme haben wir diese Analysen durch zusätzliche Auswertungen zu der Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen untermauert, wodurch die überlegene Verträglichkeit von Sonidegib nochmals bestätigt wird.

In Summe handelt es sich bei Sonidegib daher um einen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Sonidegib verfügt im Vergleich zu Vismodegib über ein mindestens ebenbürtiges Wirkprofil bei einer signifikant besseren

Verträglichkeit. Wir sehen in der Gesamtschau der Ergebnisse daher einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen als gegeben an.

Zur Frage, Herr Vorsitzender, zu STEVIE und nach der Eignung eines historischen Vergleichs möchte ich, soweit es okay ist, gerne an Herrn Dr. Schwenke weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Sun): Vielleicht fangen wir mit dem historischen Vergleich an. Ganz grundsätzlich sind historische Vergleiche eben dann geeignet, wenn es keine andere Evidenz gibt; in diesem Fall ist es genauso: Wir haben auf der einen Seite die BOLT-Studie, die eine einarmige Studie für Sonidegib im Label ist, das heißt, mit den 200 mg als Dosis. Die BOLT wurde insgesamt ja als randomisierte Studie aufgesetzt, aber eben nur randomisiert zwischen zwei Dosen von Sonidegib ohne einen Brückenkomparator, ohne Vergleich. Deswegen konnte kein adjustierter indirekter Vergleich gemacht werden. Es gibt da auch keine direkte Evidenz, deswegen war der historische Vergleich sicherlich die bestverfügbare Evidenz in diesem Fall – das haben wir auch in der Stellungnahme ausgeführt, dass historische Vergleiche ganz prinzipiell mal hier akzeptiert werden können.

Zur STEVIE-Studie ist zu sagen, da haben wir auch in der Stellungnahme schon einiges zu ausgeführt: Wir glauben immer noch nicht, dass die STEVIE-Studie wirklich vergleichbar ist, insbesondere, weil wir die Zeit, die Datenschnitte nicht zuordnen können, was die Monate angeht. Das können wir, und das haben Sie wahrscheinlich auch im Modul 4 gesehen, da haben wir versucht, die ERIVANCE- und die BOLT-Studie, was die Monate angeht, zusammenzuführen. Das heißt wirklich herauszufiltern, welche Monate als Datenschnitt in der ERIVANCE zur Verfügung stehen, welche Monate oder welche Zeitpunkte wir von der BOLT-Studie dagegen führen können, und haben eben die Datenschnitte 48 Monate bzw. 60 Monate der BOLT-Studie gegen die 51 Monate Laufzeit der ERIVANCE-Studie gegenübergestellt, weil das aus unserer Sicht sicherlich die beste Armüberlappung ist.

Zudem ist es so, dass die STEVIE-Studie ja eine explizit als Safety-Follow-up-Studie aufgesetzt war; das heißt, da sollte nur die Safety bewertet werden, und zwar wurde die Safety da erhoben schon während des Marktstartes. Also, sie wurde früher gestartet; aber schon, als das Produkt auf dem Markt war und reguläres Produkt war, lief die Studie noch, sodass man daher sicherlich auch nicht davon ausgehen kann, dass die Daten so vergleichbar sind, als wenn sie in einer interventionellen Studie erhoben würden, bevor der Marktzugang da war.

Insgesamt sehen wir die STEVIE-Studie eben als natürlich gute Evidenz, aber nicht für den historischen Vergleich, weil wir einfach nicht sehen, dass diese Studie vergleichbar ist zu der BOLT-Studie. Auf der anderen Seite sehen wir eben gerade bei der ERIVANCE-Studie gegenüber der BOLT-Studie: In sehr vielen Faktoren stimmen diese Studien überein, sie haben die ähnliche Größe, sie haben ähnliche Laufzeit, sie haben ähnliche Demografie- und Baseline-Charakteristika, sodass wir da sicherlich einen bestmöglichen historischen Vergleich machen können, und dieser historische Vergleich aus unserer Sicht absolut valide ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich habe eine Frage, also eine Anmerkung dazu. Vielleicht noch einmal zu Beginn, das möchte ich auch noch betonen, was Sie auch schon gesagt haben, welche Datenlage hier eigentlich vorliegt, nämlich tatsächlich

ein Vergleich zweier einarmiger Studien ohne jegliche Adjustierung. Sie hatten gerade gesagt, dass es Fälle gibt, wo man das akzeptieren kann; das ist sehr richtig. Allerdings ist die Voraussetzung dafür natürlich aufgrund der Unsicherheit der Daten, dass man dementsprechend große Effekte sieht, um tatsächlich auch zu sagen, die Effekte, die man sieht, sind auf die erhöhte Unsicherheit zurückzuführen.

Ein paar Punkte zur STEVIE-Studie: Sie hatten gesagt, dass Sie die ERIVANCE- und die BOLT-Studie als vergleichbarer ansehen und haben dafür herangezogen die Zeit von Studienbeginn, also vom Start der Studie und nicht vom Einschluss der Patienten, bis zum Zeitpunkt eines gewissen Datenschnittes. Das hinkt natürlich insofern ein bisschen, weil man sich natürlich anschauen muss, je nachdem, welche Endpunkte man sich anguckt, wie lang sind denn die einzelnen Patienten unter Beobachtung gewesen. Wenn man das mit der BOLT- und ERIVANCE-Studie vergleicht, kommt man auf 22 und 39 Monate und das ist natürlich ein Unterschied zu den von Ihnen gesagten 48 und 51 Monaten, die die Studie insgesamt gedauert hat. Das heißt, die Nachbeobachtung der Patienten für die Endpunkte, die Sie auch betrachtet haben in Ihrer Dossierbewertung, ist in der ERIVANCE-Studie doppelt so lang wie in der BOLT-Studie. Also, das relativiert auch wieder so ein bisschen die Effekte, die Sie in Ihrem Dossier dargestellt haben. Dann haben Sie als Argument gebracht, dass die STEVIE-Studie nicht relevant wäre, erstens, die Patientenzahlen wären viel größer oder die ERIVANCE und die BOLT wären vergleichbar in Ihren Patientenzahlen, das ist natürlich für einen Vergleich kein valides Argument, weil man natürlich auch viele mit wenigen Patienten vergleichen kann. Dann war das Ziel aus Ihrer Sicht, dass die STEVIE-Studie nur für Safety da war oder zur Beurteilung der Safety gemacht worden ist; aber Ihr Anspruch, auf den Sie Ihren Zusatznutzen begründen in Ihrem Dossier, sind tatsächlich das Gesamtüberleben und die Safety. Deswegen frage ich mich, warum gerade genau das das Argument sein sollte, die STEVIE-Studie nicht zu berücksichtigen. Also insgesamt kann ich Ihrer Argumentation, was die STEVIE-Studie angeht, dahingehend nicht nachvollziehen. Die Populationen sind ähnlich, das sind auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, also von daher denke ich, ist die Argumentation, die Sie auch jetzt führen, nicht ganz stichhaltig; natürlich alles vor dem Hintergrund, dass wir hier einen sehr unsicheren Vergleich haben, was vielleicht auch tatsächlich den Einschluss oder auch Nichteinschluss der Studie wieder relativiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke bitte.

Herr Dr. Schwenke (Sun): Ja, zur Beobachtungszeit. In der Tat ist es so, dass die Beobachtungszeit von der ERIVANCE-Studie so nicht in den öffentlich zugänglichen Dokumenten zu finden ist, zumindest haben wir sie nicht gefunden. Woher die 39 Monate kommen, weiß ich nicht, können Sie uns vielleicht einmal erklären. Letztendlich haben wir uns eben zurückgezogen auf die Zeit der Studie insgesamt, da diese Zeit vorliegend ist, das heißt wir haben Zugriff zu diesen Zeiten. Und, uns ist auch klar –das haben wir hoffentlich auch so beschrieben, zumindest war das die Intention –, dass wir da auch eine gewisse Limitation sehen; allerdings ist das das Beste, was wir liefern können. Mehr hatten wir nicht. Zudem ist noch zur STEVIE-Studie zu sagen, dass in der STEVIE-Studie zusätzlich noch bis zu acht Wochen Behandlungspause passieren durfte, in der BOLT-Studie waren es nur bis zu drei Wochen, das heißt deutlich längere Zeit, die die Patienten in Behandlungsurlaub sein konnten, was natürlich auch einen deutlichen Effekt auf sowohl die Safety als auch auf die Wirksamkeit haben dürfte, ohne jetzt sagen zu können, welchen Effekt das wirklich hat. Das können wir

eben nicht abschätzen. Was wir aber sehen – noch ein Grund mehr, warum die STEVIE-Studie einfach nicht passt – ist, dass die zwei Studien, ERIVANCE und BOLT, eine ähnlich große Patientenpopulation haben. Natürlich kann man auch große gegen kleine Studien vergleichen. Wir sehen aber ganz deutlich, dass die STEVIE-Studie nicht passt, dass sehr viele Kriterien gegen die STEVIE-Studie sprechen und auf der anderen Seite sehr viele Punkte für die ERIVANCE-Studie sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine kurze Ergänzung dazu. Sie haben jetzt noch einmal den historischen Vergleich angesprochen. Wenn man sich aber Ihre Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ansieht, zum Beispiel zu den unerwünschten Ereignissen, die Sie auch in Ihren Stellungnahmen nachgereicht haben, dann tun Sie so, als wenn das eine randomisierte Studie wäre, weil es für Sie ausreichend ist, ein signifikanter Unterschied, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Das ist jetzt erstmal, wenn man sich die Unsicherheit der Daten ansieht, natürlich erst einmal zu hinterfragen. Das Zweite, was ich dazu noch sagen wollte, Sie hatten jetzt ja auch noch eigentlich die gleichen spezifischen Nebenwirkungen dargestellt, die Sie auch schon im Dossier dargestellt haben, haben auch in Ihren Stellungnahmen gesagt, dass das auf den für Vismodegib öffentlich verfügbaren Daten beruht. Da muss man sich aber auch fragen: Ist das nicht selektiv, weil die veröffentlichten Daten zu Vismodegib natürlich genau die Nebenwirkungen sind, die bei Vismodegib häufig auftreten. Also die Frage ist: Ist das ein Gesamtfeld der Nebenwirkungen, das muss man sich natürlich auch noch fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Sun): Ja, da kommen Sie natürlich zu einem Punkt, der uns immer wieder ein Problem beim historischen Vergleich bereitet: Welche Daten sind veröffentlicht? In der Tat ist es so, wir hatten ja hier zum Glück einmal Daten aus einem Dossier, das muss man auch sagen, in der Tat, es ist gut, wenn viele Daten im Dossier da sind, damit wir auch viel vergleichen können. In diesem Fall ist es so: Wir haben ja aus dem Vismodegib-Dossier alle Daten genommen und wenn Sie jetzt noch einmal abzielen auf die Ereigniszeitanalysen für die Safety, die ja in allen Publikationen von Sekulic berichtet wurden für eben acht selektive AEs, dazu muss man sagen: Wir hatten initial diese Time-to-Event- oder Ereigniszeitanalysen nicht drin, weil diese Ereigniszeitanalysen ausschließlich auf den Patienten basieren, die auch ein Ereignis hatten, das heißt nicht auf der Safety-Population, sondern nur auf den Patienten, die zum Beispiel Fatigue hatten, was natürlich sehr eingeschränkt ist. Weswegen wir immer noch glauben, dass dieser Vergleich hinkt, dass man sich wirklich da die schlichten Vier-Felder-Tafeln anschauen muss im historischen Vergleich, weil dieser Vergleich natürlich einen gewissen Effekt zeigt, nämlich diesen Vorteil in der Safety, wenn man sich nur diese Patienten anschaut. Aber deswegen haben wir auch in der Stellungnahme kein Hazard Ratio berechnet, ganz einfach, weil dieser Vergleich wirklich verschiedene Populationen vergleicht, nämlich nur die Patienten mit Fatigue und wir gar nicht wissen, ob die Patienten wirklich vergleichbar sind und wir nicht alle Patienten mit aufnehmen, das heißt nicht alle Patientenmonate in die Analyse aufnehmen, die in der Analyse hätten sein müssen. Deswegen hatten wir das initial nicht drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Anmerkung dazu: Man kann sich natürlich auch in der Gesamtschau überlegen: Ist ein historischer Vergleich in so einer Situation überhaupt möglich, oder, so wie Sie vorgehen, ist das einfach zu behandeln wie eine randomisierte Studie? Das sind natürlich zwei Extreme, die man sich da überlegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Sun): In der Tat: Man muss sich sehr überlegen, was man hier machen kann. Was wir dargestellt haben, ist ein historischer Vergleich, bestverfügbare Evidenz, mehr gibt es nicht. Das ist das, was wir darstellen können. Wir sehen deutliche Vorteile durch die Bank in der Safety, in der Sicherheit, wir sehen bei den SAE ein relatives Risiko von 0,5. Natürlich sehen wir auch, dass es da eine erhebliche Unsicherheit gibt. Wir sehen aber insgesamt eben ganz deutlich diese Tendenz zu einem Vorteil in der Safety, wir sehen, dass in der Wirksamkeit kein Nachteil da ist, und kommen insgesamt so zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen da ist, wenn auch nur ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Dann vielleicht einmal die Frage an die Praktiker, die ADO, Herr Professor Weichenthal, hat in ihrer Stellungnahme schon ausgesprochen, dass dem Grundsatz nach Vismodegib und Sonidegib in Wirkweise, Wirkung und auch, und das ist der entscheidende Punkt, dem Spektrum unerwünschter Nebenwirkungen so einigermaßen auf einem Level lägen. Sie schreiben, dass das postulierte ähnliche Wirksamkeitsprofil den klinischen Erfahrungen entspreche, diese aber für den in Rede stehenden Wirkstoff noch relativ begrenzt wären, die Nebenwirkungen eben von hoher Relevanz sind, Fachinformationen deshalb Dosismodifikationen entsprechend empfehle, um diesen entgegenzuwirken, aber Erfahrungen blieben noch abzuwarten, weil es noch nicht so breit in der Versorgung ist, kommen aber zu dem Fazit, dass auf alle Fälle ein Wert darin zu sehen sei, dass mit dem neuen Wirkstoff jetzt eine weitere Alternative für die Patienten zur Verfügung stünde.

Herr Wörmann, die DGHO ist auch relativ verhalten in ihrer Stellungnahme, sie sagt Vismodegib, klar, geeignete zVT, belastbare Bestimmung des Zusatznutzens aber aufgrund der Limitation jetzt eben in der Studienlage aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Vielleicht können Sie aus Sicht der Praxis einfach so zwei, drei Takte zu den Nebenwirkungen, zu den Safety-Unterschieden und eben auch zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsprofile sagen, damit wir eben dann nicht nur die Sicht des pharmazeutischen Unternehmers hier zu Protokoll nehmen können, sondern auch ein bisschen hören, was Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung dazu sagen. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Der große Unterschied in diesen Bewertungen und bei dieser Indikation zu anderen Indikationen ist tatsächlich, dass wir in den Zentren entsprechend auch den einleitenden Worten zur Inzidenz dieser zugelassenen Anwendung natürlich relativ wenige Patienten sehen, die wir damit behandeln. Also man muss sicher sagen, dass sich das in anderen Indikationen völlig anders darstellt, dass wir sehr schnell Erfahrungen sammeln, die dann auch zahlenmäßig die Population in den Studien fast übersteigen. Hier ist es umgekehrt: Die Studien reichern immer noch mehr Patienten an, als wir das in unserer praktischen Erfahrung sehen, insbesondere, was jetzt den neuen Wirkstoff angeht, Sonidegib; mit Vismodegib haben wir natürlich jetzt einige Jahre Erfahrung und das mit den

Nebenwirkungen ist ein relevantes Thema; das heißt, wir sehen durchaus, dass diese Patienten kumulativ, gerade, was die Muskelkrämpfe angeht, fast alle diese Nebenwirkungen bekommen und auch fast alle deutlich beeinträchtigt sind von diesen Nebenwirkungen, sodass vielleicht auch im Vergleich dieser beiden Substanzen gar nicht einmal so sehr die Frage ist, ob die kumulative Inzidenz dieser Nebenwirkungen womöglich ein paar Prozentpunkte niedriger ist in der einen als in der anderen Substanz, sondern: Wie schaffen wir es bei diesen Patienten, die überwiegend keine Abheilung ihres Tumors erfahren, sondern, wenn sie gut ansprechen, haben wir überwiegend eine gute Tumorkontrolle, die Patienten profitieren davon; aber man muss schon, um diesen Effekt zu halten, diese Patienten auch relativ lange auf der Therapie halten. Für das Vismodegib haben wir mittlerweile Erfahrungen, wie wir beim Auftreten von Nebenwirkungen das Medikament aussetzen und dann nach einer gewissen Pause – die Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel, klingen dann ab – unter Umständen die Therapie auch wieder ansetzen, weil wir wissen, dass es ansonsten zu einem erneuten Tumorwachstum kommt.

Wenn wir uns jetzt den hier in Rede stehenden Vergleich anschauen, dann müssen wir sagen: Wir können aus unseren Erfahrungen damit -und die Erfahrungen gerade mit Sonidegib sind halt recht begrenzt, wir haben die Erfahrungen im Vorfeld auch noch in unserer Gruppe ausgetauscht: Einige Zentren haben an der BOLT-Studie teilgenommen, einige haben jetzt die ersten Verschreibungen von Sonidegib- und sehen, dass das Medikament in ähnlicher Weise wirkt, aber um bei dieser zahlenmäßigen Diskussion, die hier heute geführt wird, tatsächlich etwas Entscheidendes beizutragen, müssen wir ganz ehrlich sagen, fehlen uns die Erfahrungen. Wir machen diese Erfahrungen, wir wechseln auch durchaus dann einmal von der einen in die andere Substanz; aber ich glaube, dass es noch einige Jahre dauern wird, bis man aus der Praxis heraus abschließend sagen kann, welches Therapiekonzept beim Auftreten dieser Nebenwirkungen sich denn tatsächlich bewährt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Dann noch Herr Wörmann, vielleicht auch ein Takt zu dem Rote-Hand-Brief, den Sie ja auch adressiert hatten. – Und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht der erste Punkt. Die Frage ist: Braucht die Welt Sonidegib? Ja, vielleicht nicht Sonidegib, aber Vismodegib ist nicht perfekt. Es gibt weiterhin ungedeckten medizinischen Bedarf. Die letzte Nachanalyse von ERIVANCE hat gezeigt, dass ein Drittel der Patienten nach Vismodegib inzwischen verstorben ist. Also, die Prognose ist ungünstig, die Patienten sind hochbelastet, und für diese Art von Krankheit brauchen wir weitere Medikamente. Insofern sind wir grundsätzlich positiv eingestellt, trotz der ganzen negativen Punkte. Man kann ja sagen komplettes „Me-too-Präparat“, das ist es nicht. Es ist ganz wesentlich, dass die Nebenwirkungen die Patienten in ihrer Lebensqualität belasten, und das ist, glaube ich, der Hauptwunsch; das haben Sie eben schon gehört, dass, wenn wir ein nebenwirkungsärmeres Präparat hätten, es deutlich besser wäre. Das Problem ist – das macht den Vergleich für uns so schwierig – dass ein Teil der Nebenwirkungen weich erfasst sind. Fatigue, selbst Muskelkrämpfe sind subjektive Nebenwirkungen oder die Geschmacksveränderungen, die Patienten sehr belasten und fast alle oder viele berichten, es ist etwas sehr Subjektives. Insofern müsste man wirklich eine vergleichende Studie haben. Wenn man jetzt ganz direkt ist und sagt: Wenn man eine Studie jetzt für Sonidegib 200 gegen 800 mg machen kann, dann kann man auch eine machen 200 gegen Vismodegib. Es sind

zwar nicht viele Patienten da, aber grundsätzlich ist eine randomisierte Studie offensichtlich machbar und das ist das, was fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Ergänzend Herr Müller, dann Frau Müller.

Herr Dr. Müller (Sun): Ergänzend dazu. Erstens zum Punkt des Sicherheitsprofils, auf Basis der Daten aus BOLT konnte ein ähnliches Sicherheitsprofil identifiziert werden, das heißt wir haben es hier mit einem Klasseneffekt zu tun, der mit dem Wirkmechanismus der Hemmungen des Hedgehog-Signalwegs einhergeht, und da hat in den letzten Jahren kumulativ das Wissen über das Nebenwirkungsprofil mit der Anwendung von Hedgehog-Inhibitoren in laBBCs zugenommen, und wir haben hier auch Daten seit 2015; seit der ersten Einführung von Sonidegib gab es ja periodisch Safety-Update-Reports. Auf Basis des neuesten Unbedenklichkeitsberichts aus dem Februar 2018, der kumulativ 178 Patientenbehandlungsjahre seit der ersten Markteinführung abdeckt, ist noch keine einzige bisher unbekannte Nebenwirkung aufgetreten. Darüber hinaus möchte ich noch hinzufügen, dass mit Sonidegib nun ja – Sie sprachen das Thema des Nebenwirkungsmanagements der Behandlung an – durch die Reduktion eine zusätzliche therapeutische Option für Ärzte zur Verfügung steht, die auch per Label erlaubt, diese Dosis zu reduzieren, also eine Dosisreduktion auf jeden zweiten Tag, um damit die Patienten länger auf der Therapie halten zu können. Dazu könnte auch noch das deutlich längere pharmakokinetische Profil von Sonidegib beitragen, Patienten länger auf der Therapie zu halten. Zum Abschluss möchte ich auch noch darauf hinweisen, wie wir in der Stellungnahme dargelegt haben, dass wir dazu recht positive Quality of Life-Daten haben, die zeigen, dass sowohl für den EORTC QLQ-C-30 als auch für den Head and Neck 35 80 Prozent der Patienten plus, je nachdem, welches Kriterium wir uns anschauen, im Laufe der Behandlung einen gleichbleibenden oder besseren Gesundheitsstatus hatten. Wenn wir uns die Dimension der sozialen Interaktion, die für diese Patienten mit großen Tumoren besonders belastend sein kann, anschauen, waren es teils 90 plus Prozent, die einen stabilen oder verbesserten Status hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte gerne zwei Punkte, die Professor Hecken eben auch genannt hat, noch einmal ein bisschen vertiefen bzw. noch einmal ansprechen. Und zwar richten sich die Fragen hauptsächlich an die Fachgesellschaften, an Sie, Herr Professor Weichenthal, oder an Sie, Herr Professor Wörmann; vielleicht aber auch an den pU. Das eine ist noch einmal zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja bereits darauf hingewiesen, dass das Nebenwirkungsprofil ein ähnliches ist und dass Sie einfach weniger Erfahrung haben bisher mit Sonidegib. Die gibt es ja, man könnte nur vergleichend beurteilen, wenn man eine vergleichende Studie machen würde. Meine Frage ist: In der Pharmakodynamik unterscheiden sich ja die beiden nach meiner Kenntnis sehr wenig. In der Pharmakokinetik – Herr Müller hat es eben angesprochen – gibt es deutliche Unterschiede insofern, als Sonidegib eine vielfach längere Halbwertszeit hat. Das wurde auch schon kurz angesprochen. Wie sehen Sie das in Bezug auf eine Kontrolle der Nebenwirkungen? Sie, Herr Professor Weichenthal, hatten ja angesprochen, dass Sie bei Vismodegib mit Therapiepausen arbeiten und auch zunehmend Erfahrungen erwerben. Wie sehen Sie das mit einer Halbwertszeit, die, glaube ich, bei

28 Tagen liegt bei Sonidegib; bei Vismodegib nur bei vier Tagen? Wie ist das Nebenwirkungsmanagement davon möglicherweise betroffen? Das war die eine Frage.

Die zweite Frage, die ich hätte, betrifft noch die Relevanz des Rote-Hand-Briefes zur Embryotoxizität bzw. Teratogenität. Bei diesen Patienten handelt es sich ja üblicherweise um ein höheres Erkrankungsalter, ein mittleres von über 70 Jahren. Wie sehen Sie da die Relevanz in dieser speziellen Population in Bezug auf diese Faktoren? Und vielleicht auch noch ein ganz kleines Wort dazu: Es gibt ja auch einen Übertritt in die Samenflüssigkeit bei Männern hier. Und, ja, Frauen sind halt mit über 70 doch eher nicht mehr im zeugungsfähigen Alter, aber bei Männern, ja, da kann es durchaus noch vorkommen. Wenn Sie dazu vielleicht noch ein Wort sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielen Dank, Frau Müller. – Was Sie angesprochen haben mit der Pharmakokinetik, der Halbwertszeit und den Dosismodifikationen ist in der Tat eine interessante Frage, das heißt, die für Sonidegib vorgeschlagene Dosismodifikation, das heißt jeden zweiten Tag diese Dosis zu verabreichen, ist vor dem Hintergrund natürlich zunächst einmal, dass man sagt, gut, rein theoretisch würde man glauben, dass man vielleicht in der Wirksamkeit nicht sehr weit eingeschränkt ist. Da wir aber auch, was die Nebenwirkungen angeht, natürlich von einem wirkungsbezogenen Effekt ausgehen, bleibt es wirklich abzuwarten, ob diese Dosismodifikation in unserer praktischen Erfahrung – und da fehlt einfach die Masse an Erfahrung –, ob das wirklich dann auch dazu führt, dass das toleriert wird. Das werden wir sehen in den nächsten Jahren, weil die Dosismodifikationen, die sich bei Vismodegib ergeben, die entsprechen eher so einem Mechanismus, dass man sagt, okay, die Nebenwirkungen sind für die Patienten nicht mehr tolerabel, wir gehen raus mit dem Medikament, warten das ab, klingen die Nebenwirkungen ab, das ist also ein gänzlich anderes Konzept, wo wir sehen, dass wir dann eben aber auch nach einem bis zwei Monaten durchaus sehen, dass das klinische Ansprechen dann wieder zurückgeht und dass wir dann vor der Frage stehen: Setzen wir die Dosis erneut an? Also zwei völlig unterschiedliche Vorgehensweisen, was dieses Management angeht, und da ist die Frage offen, ob beides genauso gut geht oder ob das Sonidegib-Prinzip, nenne ich es einmal, womöglich besser geht, das werden wir sehen.

Bezüglich der Teratogenität. In der Tat haben Sie recht, die Patienten mit dem lokal fortgeschrittenen BCC sind in der Regel in einem Alter, wo die Relevanz dann beschränkt ist, bei älteren Männern kann es natürlich, je nachdem, welche Partnerin da in Betracht kommt, anders sein, das muss man dann berücksichtigen, aber wir haben natürlich auch Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom, die durchaus jünger sein könnten, sodass es da dann tatsächlich eher einmal von Relevanz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend und dann Frau Lange.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Rote-Hand-Brief ist natürlich relevant, weil jeder Verordner ihn berücksichtigen muss. Insgesamt hat sich in den letzten Jahren das Thema des Ansprechens von Sexualität als Zeit von Lebensqualität deutlich verbessert. Es wird viel mehr angesprochen, ist fast obligat inzwischen ein Thema, was auch Patienten sich trauen, direkt anzusprechen; insofern ist es relevant, ändert aber nicht das Vorgehen grundsätzlich. Der

Unterschied ist jetzt, dass wir den Patienten, die betroffen sein könnten, dieses Konzept der doppelten Verhütung ganz, ganz praktisch empfehlen müssen. Also, das heißt Kondom plus Verhütung auf Seiten der Partnerin, und das muss explizit angesprochen und auch dokumentiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Lange, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Lange (Sun): Bezugnehmend noch einmal auf die Pharmakokinetik. Odomzo und Vismodegib haben eine unterschiedliche Molekülstruktur und außerdem ein sehr unterschiedliches pharmakokinetisches Profil. Odomzo hat im Vergleich einen sehr geringen Plasmaspiegel und ein sehr viel größeres Verteilungsvolumen und eine längere Zeit bis zum Steady State sowie eine längere Halbwertszeit, nämlich von 28 Tagen. Eine Folge dieser Unterschiede könnte sein, dass trotz gleichem Nebenwirkungsprofil einige Nebenwirkungen geringer, also seltener auftreten oder später auftreten, obwohl eben die gleiche Wirksamkeit da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Sie haben gerade das Gorlin-Goltz-Syndrom erwähnt. Ich weiß nicht, ob Patienten mit einem Gorlin-Goltz-Syndrom auch in den Studien eingeschlossen waren.

Frau Dr. Lange (Sun): Ja, es waren auch Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom in der BOLT-Studie eingeschlossen, in der ERIVANCE-Studie waren auch Gorlin-Goltz-Patienten eingeschlossen.

Frau Teupen: Können Sie eine ungefähre Zahl sagen? Wissen Sie das?

Frau Dr. Lange (Sun): Nein, das kann ich Ihnen gerade zurzeit nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde gern noch ein anderes Thema ansprechen. Sie hatten mit Ihrer Stellungnahme umfangreiches Bildmaterial sowie den eigentlichen Ausdruck des Datensatzes nachgeliefert zum Endpunkt objektive Ansprechrate. Der ist ja, wie der in der Studie operationalisiert ist, eigentlich als kombinierter Endpunkt zu sehen, der ist aufgeteilt aus der klinischen Tumorbewertung mittels Fotografien, auch der radiografischen Tumorbewertung und aus histologischen Tumorbiopsien. Wie Sie eben in Ihrem Eingangsstatement angedeutet haben, dass man jetzt Schlussfolgerungen daraus ziehen kann, wie viele Patienten eigentlich nur mittels Fotografie ein Ansprechen hatten; aber dazu muss man natürlich auch berücksichtigen, dass allein die Bewertung auf Basis der Fotografien an sich ein kombinierter Endpunkt ist, weil da verschiedene Größen mit eingehen, wie die Tumorgröße, wie die Ulzeration und auch das Auftreten neuer Läsionen. Anhand der Ergebnisse oder der Daten, die Sie uns nachgeliefert haben, ist eine Beurteilung zum Beispiel der Ulzerationen im Studienverlauf oder auch der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll möglich. Es gibt ein Beispiel aus dem Beschluss zu Vismodegib, wo eine Aufbereitung der Daten zum objektiven Ansprechen zu Vismodegib vorliegt. Deswegen meine Frage, warum Sie die Daten nicht so aufbereitet haben, dass ein Vergleich zu Vismodegib möglich ist, nämlich genau in der

ähnlichen Art und Weise, weil wir eben nun einmal nicht einfach nur uns die Daten zu Sonidegib angucken, sondern tatsächlich einen Vergleich machen wollen zwischen Vismodegib und Sonidegib, um Aussagen zum Zusatznutzen machen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Dr. Müller (Sun): Ja, ich stimme zu, wir haben einen Vergleich zwischen Sonidegib und Vismodegib im Dossier auf Basis der RECIST-Kriterien, da die RECIST-Kriterien, wie sie bei Vismodegib benutzt wurden, am Anfang der Studie auch im Sonidegib-Protokoll standen. Es wurden allerdings relativ rasch dann diese modifizierten RECIST-Kriterien in Rücksprache mit der FDA eingeführt und diese modifizierten RECIST-Kriterien, wie Sie gesagt haben, die kombinieren verschiedene Assessments. Wir haben es hier statt mit einer eindimensionalen mit einer zweidimensionalen fotografischen Bewertung zu tun. Das Ansprechen bei den 40 von 41 Patienten, da ist es aber nicht so, dass da nur auf Basis des Fotos entschieden wurde, sondern da gibt es diese Matrix, dieses Flow Chart, das wir auch in der Stellungnahme eingereicht haben, das ganz deutlich zeigt, wie eine Entscheidung getroffen wird. Und wir können in diesen Patienten zeigen, dass die Entscheidung letztendlich auf Basis des Fotos getroffen wurde, aber natürlich die anderen Kriterien des MRT und der Histologie genauso eingeflossen sind. Wie es auch in den klinischen Publikationen vermerkt ist, sind diese mRECIST-Kriterien deutlich stringenter. Das heißt, Sie brauchen statt einer negativen mindestens zwei negative Histologien, Sie brauchen zusätzlich ein MRT, der Tumor wird statt eindimensional im RECIST zweidimensional im mRECIST bewertet, und trotzdem zeigen wir auch in diesem Datensatz robuste Ergebnisse beim Ansprechen und haben das Ganze durch Sensitivitätsanalysen in der Stellungnahme nachgereicht und sehen auf Basis dieser Gesamtschau wie auch der Ergebnisse, die wir zur Einzelnachverfolgung nachgereicht haben, die Patientenrelevanz dieses Endpunkts als absolut gegeben und verifiziert an.

Herr Dr. Vervölgyi: Das war aber nicht meine Frage. Meine Frage war, warum Sie die Daten nicht so aufbereitet haben, dass sie anhand der Daten, die es zu Vismodegib gibt, die natürlich anders sind, weil die anders aufbereitet waren, weil es anders operationalisiert war in der ERIVANCE-Studie, die einen direkten Vergleich der Daten erlauben auf Basis dieser beiden einarmigen Studien, also tatsächlich die Daten so gegenüberzustellen, dass man direkt das anhand der Operationalisierung, wie es halt für Vismodegib im Beschluss gemacht worden ist, auch zuordnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Sun): Der erste Punkt ist: Wir haben im Dossier im Modul 4 ja die Ergebnisse fürs ORR, für CR, PR etc. dargestellt, so wie es bei Vismodegib auch dargestellt ist. Wir haben in der Tat nicht die Stellungnahme von Roche Pharma für Vismodegib, wir haben nicht die Anhänge, die zur Stellungnahme da waren, denn die zusammenfassende Dokumentation ist nicht da; von daher haben wir diese Daten doch gar nicht, oder irre ich mich da?

Herr Dr. Vervölgyi: Es gibt zum einen das Addendum zu unserer letzten Bewertung zu Vismodegib vom IQWiG und es gibt den Beschluss des G-BA, wo die Daten aufbereitet stehen. Also, das sind natürlich keine individuellen Patientendaten, aber es ist eine Aufbereitung der Daten, anhand derer man beurteilen kann, bei wie vielen Patienten zum Beispiel die Läsionen

komplett zurückgegangen sind und die Ulzerationen zurückgegangen sind, bei wie vielen das teilweise der Fall war. Diese Aufbereitung wäre doch anhand der Daten, die Sie haben, möglich gewesen, oder nicht?

Herr Dr. Schwenke (Sun): Was wir schon versucht haben, ist, die Daten entsprechend aufzubereiten. Es ist in der Tat so, dass bei der ERIVANCE-Studie die meisten Patienten genau eine Läsion hatten und für diese eine Läsion dann die Daten so aufzubereiten, dass es auf Patientenebene relativ einfach darzustellen ist, ist relativ einfach, in der Tat. In der BOLT-Studie hatten die meisten Patienten zwei oder mehr Läsionen, das heißt, man müsste dann pro Läsion gucken, dann noch mal evaluieren, wie es über die Läsionen aussieht, um dann zu einer Gesamtbetrachtung zu kommen. Das ist, aus unserer Sicht zumindest genau das, was der Prüfarzt und was das Independent Board gemacht hat: Wir haben eben dargestellt, dass bei 40 von 41 Respondern die Response auf Basis der Fotografie basiert. Ja, ich stimme zu, das ist ein Composite Endpoint, ein kombinierter Endpunkt, aber alle Komponenten, die bei der Fotografie eine Rolle spielen, sind Dinge, die der Patient im Spiegel sieht. Sei es der Durchmesser der Läsionen, sei es die Ulzeration, sei es, – was war die dritte Komponente? – neue Läsionen. Das sieht der Patient im Spiegel, das heißt meiner Ansicht nach – ich bin da aber medizinischer Laie sicherlich – das wäre patientenrelevant. Das heißt, ich als Patient kann sehen, ob da etwas passiert, und das ist genau auch die Basis, die das IAC und auch der Prüfarzt verwendet haben, um zur Bewertung zu kommen, ob es eine Complete Response ist oder ob es Partial Response ist. Von daher ist die Fotografie aus unserer Sicht per se schon einmal mit allen seinen Komponenten, die dazu beitragen, patientenrelevant; das heißt die Bewertung an sich ist patientenrelevant.

Die Daten, die wir zur Verfügung gestellt haben, sind eben die Daten, die wir haben. Was auf patientenindividueller Ebene an Daten zusammengeführt wurde von Roche, wissen wir natürlich nicht. Aber wir denken, dass das, was wir jetzt in der Stellungnahme nachgeliefert haben, in der Tat beschreibt, dass die Response bei eben 40 von den 41 Patienten mit Response ganz klar patientenrelevant erhoben ist, dass wir aber auf der anderen Seite insgesamt in der Wirksamkeit eben zeigen, dass es nicht unterlegen ist, insbesondere auch, was das Gesamtüberleben angeht, aber dass wir ja den Hauptteil des Zusatznutzens auf der Safety, also auf der Sicherheit basieren, auf den unerwünschten Ereignissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Keine Nachfrage, nur ein kurzes Statement noch, weil, wie gesagt, Sie doch zugegeben haben, dass es ein Composite Endpoint, also ein kombinierter Endpunkt, ist, und dass es eigentlich übliche Praxis ist, bei einem kombinierten Endpunkt die einzelnen Komponenten darzustellen, um halt anhand der Einzelkomponenten eine Beurteilung des Composite Endpoints vornehmen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte gern noch einen anderen Punkt ansprechen, und zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da war nämlich auch Bezug auf den zweiten Beschluss zu Vismodegib, den wir 2016 gefällt haben; die Tragenden Gründe sind relativ ausführlich. Vielleicht noch mal an die Adresse des pU gerichtet: Da wurde ja eine Entscheidung gefällt unter der Annahme, dass es keine Spontanremissionen gibt. Ich zitiere noch mal: „Die

Wirksamkeit von Best Supportive Care – damals die alleinige zVT – auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte aus Literatur und Sicht klinischer Experten für spontane Remissionen als nicht vorhanden festgesetzt.“ Und: „Eine Steigerung des objektiven Ansprechens – Herr Vervölygi hat gerade darauf Bezug genommen – unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert.“ Also, der BSC-Effekt wurde auf Null gesetzt. Nun meine Frage an die DGHO oder auch an Sie, Herr Professor Weichenthal, die in der Stellungnahme darauf hingewiesen haben, dass Sie eigentlich Vismodegib als geeigneten Comparator sehen, das wurde auch die ganze Zeit hier diskutiert; auch der pU hat sich für Vismodegib entschieden. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen zu dem Stellenwert von Vismodegib und BSC in dieser Indikation allgemein und in dieser Indikation, wenn eine Entscheidung für eine systemische Therapie gefallen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten darauf hingewiesen, dass nach unserer Meinung und auch nach Rückmeldung aller, mit denen man spricht, es geht zweistufig; die Grundfrage: Hat der Patient Leidensdruck? Die Patienten werden aufgeklärt über die Nebenwirkungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen, und dann gibt es eine Grundentscheidung: Ist die lokale Therapie ausgeschöpft? Leidet der Patient so, dass er sich auf eine systemische Therapie einlässt? Und dann ist für uns die Entscheidung jetzt Vismodegib oder Sonidegib. Aber die Grundentscheidung ist zuerst folgende: Ist der Patient systemisch therapiepflichtig und therapiebereit? Wenn er das grundsätzlich nicht ist, dann ist Best Supportive Care nicht mehr als Vergleich geeignet, sondern dann wird er grundsätzlich palliativ behandelt, symptomorientiert behandelt, aber nicht mehr in der systemischen medikamentösen Therapie. Deswegen haben wir gesagt: Wenn man sich heute für eine systemische Therapie entscheidet, dann muss man sich entscheiden für eine von den beiden, und dann ist aber die bisher auf dem Markt befindliche bewertete, Vismodegib, auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dann kann man nicht mehr auf null zurückgehen, wenn man die Grundentscheidung hat. Wenn man sich grundsätzlich gegen systemische Therapie entscheidet, dann ist auch Sonidegib nicht die Lösung, weil es auch Nebenwirkungen hat, sondern dann muss man sich eben für symptomorientierte Therapie entscheiden. Und deswegen die klare Festlegung: Nach unserer Meinung ist Vismodegib die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da kann man nicht mehr auf null zurückgehen, wenn man die Grundentscheidung hat. Wenn man sich grundsätzlich gegen systemische Therapie entscheidet, dann ist auch Sonidegib nicht die Lösung, weil es auch Nebenwirkungen hat, sondern dann muss man sich eben für symptomorientierte Therapie entscheiden, und deswegen die klare Festlegung: nach unserer Meinung ist Vismodegib die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja, es gibt Patienten, die keine Systemtherapie erhalten. Wir haben es hier oftmals mit einer durchaus betagten Klientel zu tun, Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, die vielleicht auch aus anderen Gründen keine sehr hohe Lebenserwartung mehr haben, wo wir durchaus versuchen zu sehen: Wo ist der Patientenwunsch und wo ist die Perspektive dieses Patienten? Aber da ist es eben so, wie

Herr Wörmann sagt, das heißt diese Therapieentscheidung gegen eine Systemtherapie beruht in der Regel darauf, dass es andere Umstände gibt, die für diesen Patienten in der Regel charakterisieren, dass er ohnehin nahe dem Ende seines Lebens steht; das ist die typische Situation. In anderen Situationen ist tatsächlich dann die Entscheidung zur Systemtherapie nicht, wenn denn ein Therapiewunsch besteht, ganz sicher nicht mehr in Abwägung zu Best Supportive Care. Bei diesen Patienten, wo wir nicht behandeln, kann ich Ihnen versichern: Es gibt keine Spontanremission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Müller, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Dr. Müller (Sun): Abschließend dazu. Ich möchte den Ausführungen der beiden Vorredner zustimmen. Wir haben uns ganz pragmatisch an die G-BA-Verfahrensordnung gehalten, die besagt, dass bevorzugt Therapien herangezogen werden sollen als zVT, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits bestätigt wurde, was für Vismodegib zweifelsohne der Fall ist. Und wir halten BSC weder für darstellbar, bewertbar noch quantifizierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch eine Information nachreichen, die zu Beginn der Anhörung aufgekommen ist, nämlich die Beobachtungsdauer zur ERIVANCE-Studie; die findet sich in der Publikation Sekulic 2017, wäre also durchaus bei der Erstellung des Dossiers bekannt gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU, wenn Sie es wünschen, noch einmal die Gelegenheit geben, das zusammenzufassen, was jetzt in den letzten 50 Minuten hier diskutiert worden ist. – Herr Dr. Müller bitte.

Herr Dr. Müller (Sun): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank nochmals für die heutige Diskussion. Ich denke, wir haben alle Themen, die hier im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG gekommen sind, neben der Stellungnahme, heute hinreichend adressiert. Ich möchte hierbei nochmals speziell auf den Endpunkt der objektiven Ansprechrate eingehen, dessen Patientenrelevanz wir erneut im Rahmen der Stellungnahme sowie mit den Rohdaten, die wir alle dem G-BA nachgeliefert haben, bestätigt haben, und möchten darüber hinaus hinweisen, dass wir unter Sonidegib eine hohe Robustheit der Ergebnisse selbst unter den weiterentwickelten deutlich härteren mRECIST-Kriterien sehen. Dann haben wir darüber diskutiert, dass die Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren mit einem für Patienten nicht immer einfach zu verkraftenden Nebenwirkungsprofil verbunden ist, haben hier jedoch dargelegt, dass Sonidegib eine signifikant verbesserte Verträglichkeit zu Vismodegib als bisher einzig verfügbare therapeutische Option bietet. Und wir möchten auch nochmals darauf hinweisen, dass für Sonidegib nun auch Lebensqualitätsdaten vorliegen, die bei über 80 Prozent der Patienten von einer gleichbleibenden oder verbesserten Lebensqualität berichten, speziell beim Punkt der Verbesserung der sozialen Funktion, die für diese Patienten mit teils großen ulzerierenden Tumoren von höchstem Maß relevant ist, sich in EORTC QLQ-C30 und Head and Neck 35 in beiden Skalen mindestens 90 Prozent mit gleichbleibendem Niveau oder einer Verbesserung

zeigen. Zudem, das Thema der Differenzierung von Sonidegib hatten wir schon angesprochen, bestätigt die Möglichkeit mit der Dosisreduktion per Label auf jeden zweiten Tag ein weiterer Hebel, ein weiterer Vorteil für Ärzte, die es Patienten erlauben können, länger auf dieser Therapie zu bleiben. Wir hoffen daher auf eine positive Entscheidung und bedanken uns nochmals für die Möglichkeit zur Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich in unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir müssen noch ein bisschen weitermachen mit fünf weiteren Anhörungen. Dann schauen wir einmal, wann es irgendwann zu Ende geht. – Dankeschön.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-154 Sonidegib

Stand: September 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Sonidegib

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Operation Strahlentherapie Kryotherapie Kürettage, alleine oder in Kombination mit Elektrodesikkation Elektrodesikkation Lasertherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: - Vismodegib - Beschluss vom 04.08.2016
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sonidegib L01XX48 Odomzo®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
5-Fluorouracil topisch L01BC02 Efudix® 5% Creme	Als Behandlungsversuch kann Efudix statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efudix sich bei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.
Imiquimod D06BB10 Aldara® 5% Creme	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: [...] Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen [...]
Methylaminolevulinat L01XD03 Metvix®	Nur zur Behandlung von oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen, für deren Behandlung andere verfügbare Therapien aufgrund der möglichen Morbidität im Zusammenhang mit der Behandlung und der geringen kosmetischen Ergebnisse nicht geeignet scheinen, wie etwa Läsionen im mittleren Gesichtsbereich oder an den Ohren, Läsionen auf schwer sonnengeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen.
Vismodegib L01XX43 Erivedge®	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2017-B-154 (Sonidegib)

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11.09.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	5
Systematische Reviews.....	5
Leitlinien	12
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Literatur:.....	19

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Basalzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 279 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen

Abkürzungen:

5-FU	5-fluorouracil
Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BCC	basal cell carcinoma
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HPI	Hedgehog pathway inhibitors
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
laBCC	Locally advanced basal cell carcinoma
mBCC	Metastatic basal cell carcinoma
nBCC	Nodular basal cell carcinoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDT	photodynamic therapy
QOE	quality of evidence
SE	surgical excision
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [2]. 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 – Vismodegib vom 4. August 2016</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2016 [3,4].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Juli 2013): Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none">• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist.</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>
---	--

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Jacobsen AA et al., 2016 [5].</p> <p>Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate clinical experience with HPIs, including efficacy and adverse effects.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierenden Basalzellkarzinom, einschließlich Patienten mit basal-cell nevus syndrome (Gorlin-Syndrome)</p> <p><u>Intervention:</u> Vismodegib</p> <p><u>Komparator:</u> keine Vergleiche angegeben</p> <p><u>Endpunkt:</u> clinical or histological clearance rates, recurrence rates, adverse effects.</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> Bis November 2015 (Suche in PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, and EMBASE)</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien:</u> 11 eingeschlossenen Studien, davon 1 randomized placebo-controlled trial,³ 2 phase 1 clinical trials,^{2,7} 2 open-label trials,^{6,8} 1 prospective cohort study,¹² 3 prospective case series,¹⁴⁻¹⁶ and 2 retrospective medical record reviews.^{17,18}</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Qualität wurde ohne etablierte Checkliste bewertet (methods of patient recruitment, overall study design, consistency and guidelines used in reporting outcomes)</p> <p>Zusätzlich:</p> <p>Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1, properly powered and conducted randomized clinical trial, systematic review with meta-analysis; 2, well-designed controlled trial without randomization; prospective comparative cohort trial; 3, case-control studies, retrospective cohort study; 4, case series with or without intervention, cross-sectional study; 5, opinion of respected authorities, case reports.
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualitätsbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 studies (36%) were assessed to be of good reporting value; 5

(45%), intermediate; and 2 (18%), poor.

- Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence:
1 Studie: Kategorie 1, 5 Studien Kategorie 2, 5 Studien Kategorie 4

Efficacy: 8 Studien mit 704 klinisch evaluierbaren Patienten (lokal fortgeschrittenes oder metastatierendes Basalzellkarzinom)

Efficacy für lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom:

- Response: weighted mean = 64.7% (95% CI, 63.7%-65.6%); range 28.0% to 100%
- complete response: weighted mean = 31.1% (95% CI, 30.4%-31.8%); range: 0.0% to 54.1%
- partial response: weighted mean = 33.6% (95% CI, 33.1%-34.0%); range: 25.5% to 66.7%
- Disease remained stable: weighted mean = 27.2% (95% CI, 26.4%-27.9%); range 0.0% to 48.2%
- Disease progressed: weighted mean = 3.1% (95% CI, 2.7%-3.4%); range: 0.0% to 28.6%

Unerwünschte Ereignisse: 9 Studien mit 803 Patienten (lokal fortgeschrittenes oder metastatierendes Basalzellkarzinom), keine Unterscheidung nach Subtyp vorgenommen

- serious adverse effects: weighted mean = 21.4% (95% CI, 20.9%-21.9%), range: 0.0%to 38.5%
- proportion of patients discontinuing vismodegib due to adverse effects: weighted mean = 28.2% (95% CI, 27.3%-29.1%); range: 0.0% to 53.8%
- Muscle spasms: weighted mean = 66.4% (95% CI, 65.8%-67.0%); range: 20.0% to 100%
- Dysgnesia: weighted mean = 57.3% (95% CI, 56.7%-58.0%); range 20.0% to 75.0%
- Weight loss: weighted mean = 33.4% (95%CI, 32.7% to 34.2%); range: 16.0% to 83.3%
- Fatigue: weighted mean = 20.1% (95%CI, 19.5%-20.7%); range: 7.7% to 40.4%
- Alopecia: weighted mean = 61.1%(95%CI,60.8%-61.4%); range: 20.0% to 75.0%
- New-onset squamous cell carcinoma: weighted mean = 1.3% (95%CI, 1.2%-1.5%); range: 0.8% to 20.0%
- Amenorrhea: weighted mean = 32.9% (95% CI, 32.1%-33.6%); range: 27.6% to 100%

Table 4. Summary of Recommendations²¹ for HPI Use

Indication	Recommendation	Grade of Recommendation ^a	Quality of Evidence ^b	Selected References
HPI for laBCC	Strong recommendation	1	A	Basset-Seguin et al ⁶ Chang et al ⁶ Migden et al ²⁰ Sekulic et al ¹²

Abbreviations: CPK, creatine phosphokinase; HPI, Hedgehog pathway inhibitors; laBCC, locally advanced basal cell carcinoma; LFTs, liver function tests; mBCC, metastatic basal cell carcinoma.

^a Grade of recommendation based on Robinson et al²¹ where 1 indicates strong recommendation with high-quality, patient-oriented evidence; 2A, weak recommendation with limited-quality, patient-oriented evidence; and 2B, weak recommendation with low-quality evidence.

^b Quality of evidence based on Robinson et al²¹ where A indicates a systematic

review and/or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, and/or all-or-none observational study; B, systematic review and/or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, and/or lower-quality clinical trial, cohort study, or case-control study; and C, consensus guidelines, usual practice, expert opinion, and/or case series.

^c CPK monitoring is required by the FDA for sonidegib but not vismodegib.^{9,33}

Referenzen:

2. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(12): 1164-1172.
3. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2180-2188.
6. Chang AL, 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.* 2014;70(1):60-69.
7. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer*

	<p>Res. 2011;17(8):2502-2511.</p> <p>8. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(6):729-736.</p> <p>12. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al; ERIVANCE BCC investigators. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2015;72(6):1021-6.e8.</p> <p>14. Simone PSJ, Strasswimmer J. Four year experience of vismodegib hedgehog inhibitor therapy. <i>J Am Acad Dermatol.</i> In press.</p> <p>15. Viscusi KS, Hanke CW. Vismodegib for locally advanced basal cell carcinoma: descriptive analysis of a case series and comparison to the literature. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2015;14(9):956-962.</p> <p>16. Gill HS, Moscato EE, Chang AL, Soon S, Silkiss RZ. Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2013;131(12):1591-1594.</p> <p>17. Ozgur OK, Yin V, Chou E, et al. Hedgehog pathway inhibition for locally advanced periocular basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2015;160(2):220-227.e2.</p> <p>18. Demirci H, Worden F, Nelson CC, Elner VM, Kahana A. Efficacy of vismodegib (erivedge) for basal cell carcinoma involving the orbit and periocular area. <i>Ophthalmol Plast Reconstr Surg.</i> 2015;31(6):463-466.</p> <p>20. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(6): 716-728.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Hedgehog pathway inhibitors are an effective, well-tolerated therapy for laBCC and mBCC and have great potential to improve quality of life for many patients who have limited treatment options.</p> <p>5. Anmerkung FBMed:</p> <p><i>Interessenkonflikte des Letztautors vorhanden</i></p> <p><i>Obwohl mindestens eine Studie Vergleiche mit einer Kontrollgruppe enthielten, wurden diese nicht betrachtet. Es wird lediglich die Ansprechrate in der Interventionsgruppe angegeben. Aufgrund der gezeigten Daten erscheinen Schlussfolgerung und Empfehlungen nicht gerechtfertigt.</i></p>
<p>Zou Y et al., 2016 [9].</p> <p>Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung: to evaluate the efficacy of topical photodynamic therapy (PDT) versus surgical excision (SE) for the treatment for nodular basal cell carcinoma (nBCC) by a meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> patients with nodular basal cell carcinoma (nBCC) (Most tumors were within 10 mm (range 5–30 mm).)</p> <p><u>Intervention:</u> PDT</p> <p><u>Komparator:</u> SE</p> <p><u>Endpunkt:</u> complete response rate, cumulative probability of recurrence</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</u> PubMed (January 1946 to October 2015), EMBASE (January 1989 to October 2015), the Cochrane Library (January 1993 to October 2015), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) (1999 to October 2015), and VIP (1989 to October 2015).</p>

Anzahl eingeschlossene Studien = 5 / Patienten 596

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad: 5-point scale to assess randomization (0–2 points), double blinding (0–2 points), and withdrawals and dropouts (0–1 point); Cochrane Reviewers' Handbook 5.1.0 about the quality of RCTs (randomization, blinding, withdrawal and loss, allocation concealment, and intentional Analysis – A: adequate, B: unclear, C: inadequate, and D: not used)

The I^2 index and Q test were used to test for heterogeneity between study results.

3. Ergebnisdarstellung

Table 2 Quality assessment based on the Cochrane Collaboration's tool and Jadad rating scale for assessing risk of bias in included studies

Study (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Withdrawal and loss	Intention-to-treat analysis	Baseline characteristics	Jadad score	Quality
Lesley (2004) ²⁴	Randomization list	Adequate	Not possible	Description	Used	Similar	3	A
Lesley (2007) ²⁵	Randomization list	Adequate	Not possible	Description	Used	Similar	3	A
Laura Berroeta (2007) ²⁶	Computer generated	Adequate	Not possible	Description	Used	Unclear	3	B
Mosterd (2008) ²⁷	Computer generated	Unclear	Not possible	Description	Unclear	Similar	3	B
Roozeboom (2013) ²⁸	Computer generated	Unclear	Not possible	Description	Unclear	Similar	3	B

Complete Response Rate (M-H risk ratio): PDT und SE gleichwertig bzw. leichter Vorteil von PDT gegenüber SE

- Nach 3 Monaten (2 Studien): 0.95 (95% CI 0.90, 1.00), $I^2=0\%$
- Nach 1 Jahr (3 Studien): 0.89 (95% CI 0.80, 0.99), $I^2=0\%$
- Nach 2 Jahren (3 Studien): 0.83 (95 % CI 0.69, 1.00), $I^2=61\%$
- Nach 3 Jahren (3 Studien): 0.73 (95% CI 0.63, 0.85), $I^2=28\%$
- Nach 4 Jahren (2 Studien): 0.84 (95% CI 0.65, 1.08), $I^2=0\%$
- Nach 5 Jahren (2 Studien): 0.79 (95% CI 0.61, 1.03), $I^2=56\%$

Cumulative probability of recurrence (M-H risk ratio): deutlich erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bei Behandlung mit PDT gegenüber SE

- Nach 1 Jahr (4 Studien): 5.28 (95% CI 1.85, 15.12), $I^2=0\%$
- Nach 2 Jahren (3 Studien): 6.48 (95 % CI 2.46, 17.09), $I^2=0\%$
- Nach 3 Jahren (2 Studien): 9.67 (95% CI 3.02, 30.99), $I^2=0\%$
- Nach 4 Jahren (2 Studien): 7.73 (95% CI 2.81, 21.28), $I^2=33\%$
- Nach 5 Jahren (2 Studien): 8.25 (95% CI 3.01, 22.62), $I^2=41\%$

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

According to meta-analysis, PDT is comparably effective with SE but increases the risk of recurrence.

5. *Anmerkung FBMed: Studie hatte kein Fokus auf das fortgeschrittene Basalzellkarzinom, sondern umfasste Patienten in allen Krankheitsstadien. „Most tumors were within 10 mm (range 5–30 mm).“ -> vorwiegend leichte Krankheitsstadien*

Clark C et al., 2014 [1].

1. Fragestellung

This review aims to provide a current analysis of evidence for the

Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update	treatment of BCC; specifically, which treatments have the lowest recurrence rates and the best cosmetic outcomes.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Basalzellkarzinom</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> surgical therapy, radiotherapy and cryotherapy, photodynamic therapy (PDT), topical imiquimod, topical 5-fluorouracil (5-FU), topical solasodine glycoalkaloids, topical ingenol mebutate, intralesional 5-FU, intralesional interferon (IFN), and oral hedgehog pathway inhibitors.</p> <p><u>Endpunkt:</u> BCC cure, and cosmetic outcome</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> searched PubMed (January 1946 to August 2013), Ovid MEDLINE (2003–August 2013), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (January 1993 to August 2013), and the Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library Issue 9, 2013) databases for randomized controlled trials, systematic reviews, or comparative studies for the treatment of BCC.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 40 studies: 29 randomized controlled trials (RCTs), seven systematic reviews, and four nonrandomized prospective trials.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p> <p>Studies were judged on the quality of evidence (QOE) and strength of recommendation (SOR) for each treatment modality as described in the American College of Physicians' guideline grading system in 2010 [8].</p> <p>8. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. <i>Ann Intern Med.</i> 2010;153(3):194–9.</p>
	3. Ergebnisdarstellung

Table 4 Summary of treatment modalities with strength of recommendation

Modality	SOR: low-risk tumor	SOR: high-risk tumor	QOE	Comments
MMS				
Standard [9, 49]	Strong	Strong	High	Preferred for facial, rBCC, H-zone, and aggressive HS. If cosmetically sensitive, MMS is tissue sparing. Primary tumors show equivalent CR with SE
Imiquimod pre-treatment [16]	Strong	Strong	Moderate	
Simple SE [9, 11–15, 48, 49]	Strong	Weak	Moderate	
PDT				
ALA-PDT [4, 19, 21–23, 48, 49]	Weak	Weak	Moderate	Some studies used outdated methods of PDT
MAL-PDT [4, 12, 20, 24, 46, 49]	Weak	Weak	Moderate	BCNS patients were included in the fractionated PDT trials
Fractionated ALA-PDT [4, 22, 23]	Strong	Weak	High	Preliminary data impressive for Er:YAG laser and PDT combination; long-term data are needed
Er:YAG laser + ALA-PDT [21]	Strong	Strong	Moderate	
Cryosurgery				
With curettage [11]	Weak	Weak	Low	Preliminary data for immunocryosurgery (cryosurgery during midcourse of imiquimod) are good; long-term data are needed
Concurrent imiquimod [17]	Insufficient data	Insufficient data	Moderate	
Subsequent imiquimod [17]	Weak	Weak	Moderate	
Radiotherapy [15, 18, 48]	Strong	Strong	Moderate	Best reserved for non-surgical patients/sites, out of concern for long-term increased cancer risk
Topical imiquimod [2, 4, 16, 17, 24, 43–45]	Strong	NA	Moderate	Lower cure rates make this inappropriate therapy for high-risk tumors
Topical 5-fluorouracil [1, 24, 43]	Strong	NA	Moderate	Insufficient data on the use for small (<1 cm) nBCC
Topical solasodine glycoalkaloids [34]	Insufficient data	NA	Moderate	Lower cure rates make this inappropriate therapy for high-risk tumors
Topical ingenol mebutate [35]	Weak	NA	Moderate	Small studies had promising results, pending larger studies. Should be considered experimental treatment modality
Intralesional IFN- α -2b [1, 2]	Weak	NA	Moderate	Small studies had promising results, pending larger studies. Should be considered experimental treatment modality
HPI: vismodegib [40]	NA	Strong	High	Small studies had promising results, pending larger studies. Cost of drug and associated AEs outweigh the benefits with this therapy due to better options for low-risk tumors

aBCC advanced BCC, AE adverse event, ALA-PDT aminolaevulinic acid photodynamic therapy, BCC basal cell carcinoma, BCNS basal cell nevus syndrome, CR clearance rate, Er:erbium, HPI hedgehog pathway inhibitor, HS histological subtype, H-zone high-risk zone, IFN interferon, MAL-PDT methyl aminolaevulinate photodynamic therapy, MMS Mohs micrographic surgery, NA not applicable, nBCC nodular BCC, PDT photodynamic therapy, QOE quality of evidence, rBCC recurrent BCC, SE surgical excision, SOR strength of recommendation

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Surgical methods remain the gold standard in BCC treatment, with Mohs micrographic surgery reserved for recurrent or high-risk lesions.

Suitable alternate treatment options for primary low-risk lesions include PDT, cryotherapy, topical imiquimod, and 5-FU.

New hedgehog pathway inhibitors, such as vismodegib, appear to have some efficacy for the management of advanced BCC. However, side effects are a concern, and much remains to be learned regarding optimal treatment length, risk and timing of recurrence and potential development of resistance.

	5. Anmerkung FBMed: Interessenkonflikte des Letztautors vorhanden
--	---

Leitlinien

<p>Koyfman SA et al., 2016 [6].</p> <p>ACR Appropriateness Criteria Aggressive Nonmelanoma- tous Skin Cancer of the Head and Neck</p>	<p><u>Leitlinie des American College of Radiology</u> The ACR Appropriateness Criteria® (AC) are evidence-based guidelines to assist referring physicians and other providers in making the most appropriate imaging or treatment decision for a specific clinical condition. Employing these guidelines helps providers enhance quality of care and contribute to the most efficacious use of radiology.</p>																								
<p>Methodik Grundlage der Leitlinie: Literatursuche in MEDLINE, Suchzeitraum: Januar 2003-Dezember 2013, Qualitätsbewertung der Primärliteratur (Kriterien: Statistische Maßzahlen mit Fehler, Prospektives Design, systematisches Recruitment, Kontrollgruppe, Referenzmethoden, Random allocation, Länge des Follow-ups, Verwendung aller Teilnehmer (drop outs))</p>	<p>Definitions of Study Quality Categories</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th style="font-size: small;">Study Quality Category Name</th> <th style="font-size: small;">Study Quality Category Definition</th> <th style="font-size: small;">Criteria for Diagnostic Studies</th> <th style="font-size: small;">Criteria for Therapeutic Studies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="font-size: small;">Category 1</td> <td style="font-size: small;">The study is well designed and accounts for common biases.</td> <td style="font-size: small;">The source has all 8 diagnostic study quality elements present.</td> <td style="font-size: small;">The source has 5 or 6 therapeutic study quality elements present.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Category 2</td> <td style="font-size: small;">The study is moderately well designed and accounts for most common biases.</td> <td style="font-size: small;">The source has 6 or 7 diagnostic study quality elements present.</td> <td style="font-size: small;">The source has 3 or 4 therapeutic study quality elements present.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Category 3</td> <td style="font-size: small;">The study has important study design limitations.</td> <td style="font-size: small;">The source has 3, 4, or 5 diagnostic study quality elements present.</td> <td style="font-size: small;">The source has 1 or 2 therapeutic study quality elements present.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Category 4</td> <td style="font-size: small;"> The study or source is not useful as primary evidence. The article may not be a clinical study, the study design is invalid, or conclusions are based on expert consensus. The study does not meet the criteria for or is not a hypothesis-based clinical study (eg, a book chapter or case report or case series description); <i>or</i> The study may synthesize and draw conclusions about several studies such as a literature review article or book chapter but is not primary evidence; <i>or</i> The study is an expert opinion or consensus document. </td> <td style="font-size: small;">The source has 0, 1, or 2 diagnostic study quality elements present.</td> <td style="font-size: small;">The source has zero (0) therapeutic study quality elements.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Category M</td> <td style="font-size: small;">Meta-analysis studies are not rated for study quality using the study element method because the method is designed to evaluate individual studies only. An "M" for the study quality will indicate that the study quality has not been evaluated for the meta-analysis study.</td> <td style="font-size: small;">n/a</td> <td style="font-size: small;">n/a</td> </tr> </tbody> </table>	Study Quality Category Name	Study Quality Category Definition	Criteria for Diagnostic Studies	Criteria for Therapeutic Studies	Category 1	The study is well designed and accounts for common biases.	The source has all 8 diagnostic study quality elements present.	The source has 5 or 6 therapeutic study quality elements present.	Category 2	The study is moderately well designed and accounts for most common biases.	The source has 6 or 7 diagnostic study quality elements present.	The source has 3 or 4 therapeutic study quality elements present.	Category 3	The study has important study design limitations.	The source has 3, 4, or 5 diagnostic study quality elements present.	The source has 1 or 2 therapeutic study quality elements present.	Category 4	The study or source is not useful as primary evidence. The article may not be a clinical study, the study design is invalid, or conclusions are based on expert consensus. The study does not meet the criteria for or is not a hypothesis-based clinical study (eg, a book chapter or case report or case series description); <i>or</i> The study may synthesize and draw conclusions about several studies such as a literature review article or book chapter but is not primary evidence; <i>or</i> The study is an expert opinion or consensus document.	The source has 0, 1, or 2 diagnostic study quality elements present.	The source has zero (0) therapeutic study quality elements.	Category M	Meta-analysis studies are not rated for study quality using the study element method because the method is designed to evaluate individual studies only. An "M" for the study quality will indicate that the study quality has not been evaluated for the meta-analysis study.	n/a	n/a
Study Quality Category Name	Study Quality Category Definition	Criteria for Diagnostic Studies	Criteria for Therapeutic Studies																						
Category 1	The study is well designed and accounts for common biases.	The source has all 8 diagnostic study quality elements present.	The source has 5 or 6 therapeutic study quality elements present.																						
Category 2	The study is moderately well designed and accounts for most common biases.	The source has 6 or 7 diagnostic study quality elements present.	The source has 3 or 4 therapeutic study quality elements present.																						
Category 3	The study has important study design limitations.	The source has 3, 4, or 5 diagnostic study quality elements present.	The source has 1 or 2 therapeutic study quality elements present.																						
Category 4	The study or source is not useful as primary evidence. The article may not be a clinical study, the study design is invalid, or conclusions are based on expert consensus. The study does not meet the criteria for or is not a hypothesis-based clinical study (eg, a book chapter or case report or case series description); <i>or</i> The study may synthesize and draw conclusions about several studies such as a literature review article or book chapter but is not primary evidence; <i>or</i> The study is an expert opinion or consensus document.	The source has 0, 1, or 2 diagnostic study quality elements present.	The source has zero (0) therapeutic study quality elements.																						
Category M	Meta-analysis studies are not rated for study quality using the study element method because the method is designed to evaluate individual studies only. An "M" for the study quality will indicate that the study quality has not been evaluated for the meta-analysis study.	n/a	n/a																						
<p>Kein Konsensusprozess beschrieben <i>Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</i></p>	<p><u>Keine Empfehlungen bezüglich Indikation, Evidenz wird folgendermaßen zusammengefasst/bewertet:</u></p>																								

Reference	Study Type	Patients/ Events	Study Objective (Purpose of Study)	Study Results	Study Quality
19. Sekula A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2012;366(23):2171-2179.	Observational-Tx	33 patients	To more fully evaluate the efficacy and safety of vismodegib in patients with locally advanced or metastatic BCC.	In 33 patients with metastatic BCC, the independently assessed response rate was 30% (95% CI, 16 to 48; P=0.001). In 63 patients with locally advanced BCC, the independently assessed response rate was 43% (95% CI, 31 to 56; P=0.001), with complete responses in 13 patients (21%). The median duration of response was 7.6 months in both cohorts. Adverse events occurring in more than 30% of patients were muscle spasms, alopecia, dysgeusia (taste disturbance), weight loss, and fatigue. Serious adverse events were reported in 25% of patients; 2 deaths due to adverse events were noted.	2

Zloty D et al., 2015 [8].	<p><u>Canadian Non-Melanoma Skin Cancer Guidelines</u> Fragestellung/Zielsetzung: provide guidance to Canadian health care practitioners on Non-melanoma skin cancer management</p>																
<p>Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Guidelines Committee comprises 10 dermatologists and dermatologic surgeons</p> <p>Suche: PubMed search of English- language clinical trials was conducted bis August 2012</p> <p>Studienbewertung (Table 2) und strength of each recommendation (Table 3) nach GRADE</p> <p>Table 2. The GRADE System for Classifying the Quality of Evidence.³</p> <table border="1" data-bbox="438 1064 853 1310"> <thead> <tr> <th>Level of Evidence</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td> <td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate</td> </tr> <tr> <td>Very low</td> <td>Any estimate of effect is very uncertain</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. <small>³In addition, for statements based purely on biologic plausibility or other indirect arguments, the level of evidence could be identified as "NA," indicating that direct support for the claim is not available.</small></p> <p>Table 3. Rating the Strength of Recommendations.</p> <table border="1" data-bbox="869 1176 1284 1400"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strong</td> <td>For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects</td> </tr> <tr> <td>Weak</td> <td>For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studies rated as “moderate” quality or better by at least 1 Committee member served as the core literature</p> <p>authors were free to conduct additional, targeted searches and to provide further insights on the basis of personal experience and judgment</p> <p>Abstimmung über Leitlinie im Ganzen durch Panel (kein Konsensusprozess beschrieben)</p> <p>Endorsers and sponsors were not party to the development of the guidelines and were not involved in the literature search, the selection of Committee members, or the drafting of text, recommendations, or algorithms.</p> <p>Interessenkonflikte vorhanden und veröffentlicht</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p>	Level of Evidence	Definition	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Very low	Any estimate of effect is very uncertain	Strength of Recommendation	Definition	Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects	Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists
Level of Evidence	Definition																
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect																
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate																
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate																
Very low	Any estimate of effect is very uncertain																
Strength of Recommendation	Definition																
Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects																
Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists																

Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

Empfehlungen bezüglich Indikation:

Recommendation	Level of Evidence ¹	Strength of Recommendation ²
Patients with locally advanced or metastatic BCC should be referred for specialist care for discussion of possible vismodegib therapy	High ^{90,91,95}	Strong

¹Level of evidence (LoE) is evaluated as high, moderate, low, or very low, corresponding to the likelihood that the benefits of the therapeutic approach will stand up to further testing. Therapeutic approaches supported by meta-analyses or multiple randomized control trials (RCTs) that are free from significant bias have a high LoE. Studies based on intra-individual comparisons may also have a high LoE. Options supported by methodologically weaker (non-RCT) studies and those with weak effects or inconsistent data across studies have a low or very low LoE. Statements that are based on biological plausibility or other indirect arguments are listed as NA, indicating that direct support for the claim is not available. (See Chapter 1 for general methods.)
²Strength of recommendation is evaluated as strong or weak, depending on the confidence that the treatment is more helpful than the alternative(s), including nontreatment. Hence, therapies with a high LoE regarding efficacy may receive a weak recommendation if the risk of adverse response is high or if this risk is not well known. Conversely, approaches with no likelihood of doing harm may receive a strong recommendation, even if they are supported by limited evidence. (See Chapter 1 for general methods.)

Early trials of vismodegib have shown response rates ranging from 30% to 50% and 43% to 60% in metastatic and locally advanced BCC, respectively.^{90,91} The major limitations of vismodegib therapy are high cost (\$7500 USD per month, for an average of 10 months) and toxicity (grade 1-2 hair loss, muscle cramps, and taste disturbance).⁹²

Literatur:

- 90. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1164-1172.
- 91. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-2179.
- 92. Poggi L, Kolesar JM. Vismodegib for the treatment of basal cell skin cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1033-1038.
- 95. Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, et al. Vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor (HPI), in advanced basal cell carcinoma (aBCC): STEVIE study interim analysis in 300 patients. *J Clin Oncol.* 2013;31(supplement):Abstract 9036.

Trakatelli M et al., 2014 [7].

Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management

Developed by Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum

Fragestellung/Zielsetzung: To present updated guidelines that include consensual expert definitions on various BCC types, prognosis and risk factors for BCC as well as review recommendations for diagnosis and treatment reflecting current published evidence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

based on the initial EDF guidelines published in 2006, the French guidelines and the British Association of Dermatologists' guidelines published in 2006 and 2008

These guidelines (S1 type), were prepared by the BCC subgroup of the European Dermatology Forum (EDF)'s guidelines committee

Literature analysis was based on Pubmed searches (up to 2012) and papers were graded on the basis of supporting evidence

Quality of evidence

I Evidence obtained from at least one properly designed, randomized controlled trial.

	<p>II-i Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.</p> <p>II-ii Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytical studies, preferably from more than one centre or research group.</p> <p>II-iii Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.</p> <p>III Opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees.</p> <p>IV Evidence inadequate owing to problems of methodology (e.g. sample size, or length or comprehensiveness of follow-up or conflicts of evidence).</p> <p>Strength of recommendations</p> <p>A There is good evidence to support the use of the procedure.</p> <p>B There is fair evidence to support the use of the procedure.</p> <p>C There is poor evidence to support the use of the procedure.</p> <p>D There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure.</p> <p>E There is good evidence to support the rejection of the use of the procedure.</p> <p>Keine Angabe zum Konsensusprozess</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</i></p> <hr/> <p>Empfehlungen (mit Bezug zur Indikation)</p> <p>C. LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BCC:</p> <p>1. Chemotherapy</p> <p>- Presently no level of evidence supports the use of chemotherapy in the treatment of advanced BCC (Strength of recommendation: C, Quality of evidence IV)</p> <p>No standard therapy for metastatic BCC or even for cases of locally advanced tumours exists. Due to the absence of randomized trials or even large case series, treatment is guided by anecdotal evidence or the availability of clinical trials. Published data suggest that platinum-based therapy can induce responses in metastatic BCC and should be considered first for such patients if treatment is warranted [155-157].</p> <p>155. Guthrie TH Jr., Porubsky ES, Luxenberg M, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. J Clin Oncol 1990; 8: 342-6.</p> <p>156. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell</p>
--	--

carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol* 1996; 35: 677-82.
157. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, et al. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest* 2006; 24: 396-400.

2. Targeted Therapy

- Anti-smo agents are effective against locally-advanced or metastatic BCC (Strength of recommendation A, Quality of evidence II-i)

In phase I clinical trials, patients affected by locally advanced BCC (laBCC) and metastatic BCCs (mBCC) were treated with 150-270 mg/day of a synthetic SMO inhibitor (GDC-0449 or vismodegib) for a median of 10 months. The overall response rate was 60% in laBCC and 50% in mBCC [159, 160]. In a subsequent phase II trial that included 104 patients treated with vismodegib 150 mg once daily for a median of 7.6 months, the response rate was 42.9% in laBCC and 30.3% in mBCC [161]. In both phase I and II trials, the mean duration of clinical response was eight months. Notably, a significant decrease of the size of existing BCCs and reduction of newly developed BCCs were described in a double blind phase II trial on 41 patients with NBCCS treated with vismodegib for at least eight months [162]. The most common side effects were muscle spasms, dysgeusia, hair loss and fatigue.

Long-term use of vismodegib is limited by these side effects; indeed, almost half of NBCCS patients discontinue the drug because of them. Clinical studies are being developed to check if intermittent doses (on and off treatment protocols) can improve tolerance without reducing efficacy.

159. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1164-72.

160. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2502-11.

161. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-9.

162. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2180-8.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 08.08.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Neoplasms, Basal Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees
3	basal:ti next cell:ti
4	non-melanoma*:ti or nonmelanoma*:ti
5	skin:ti
6	basalioma*:ti or epithelioma*:ti
7	cancer:ti,ab,kw or mass:ti,ab,kw or tumour*:ti,ab,kw or tumor*:ti,ab,kw or carcinom*:ti,ab,kw or neoplas*:ti,ab,kw or adenocarcinoma*:ti,ab,kw or pigmented:ti,ab,kw
8	(#3 or #4 or #5) and #7
9	#1 or #2 or #6 or #8
10	#9 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.08.2017

#	Suchfrage
1	("neoplasms, basal cell"[MeSH]) OR "carcinoma, basal cell"[MeSH]
2	basal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]
3	((non-melanoma*[Title/Abstract]) OR nonmelanoma*[Title/Abstract]) AND skin[Title/Abstract]
4	(((((cancer[Title/Abstract]) OR mass[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR lesion*[Title/Abstract]) OR pigmented[Title/Abstract]
5	(#2 OR #3) AND #4
6	basalioma*[Title/Abstract] OR (epithelioma*[Title/Abstract] AND skin[Title/Abstract])
7	#1 OR #5 OR #6
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
9	(#8) AND (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
10	((#9) AND ("2012/08/01"[PDAT] : "2017/08/08"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of

	systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
--	--

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.08.2017

#	Suchfrage
1	("neoplasms, basal cell"[MeSH] OR "carcinoma, basal cell"[MeSH]
2	basal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]
3	((non-melanoma*[Title/Abstract] OR nonmelanoma*[Title/Abstract]) AND skin[Title/Abstract]
4	((((((((((cancer[Title/Abstract] OR mass[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR lesion*[Title/Abstract] OR pigmented[Title/Abstract]
5	(#2 OR #3) AND #4
6	basalioma*[Title/Abstract] OR (epithelioma*[Title/Abstract] AND skin[Title/Abstract])
7	#1 OR #5 OR #6
8	(#7) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
9	(#9) AND ("2012/08/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur:

1. **Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM.** Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(3):197-216.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Vismodegib vom 4. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vismodegib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 07.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 392). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-09_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vismodegib (Basalzellkarzinom) - Addendum zum Auftrag A16-09; Addendum; Auftrag A16-40 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 07.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 410). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-40_Vismodegib_Addendum-zum-Auftrag-A16-09.pdf.
5. **Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J.** Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA Dermatol* 2016;152(7):816-824.
6. **Koefman SA, Cooper JS, Beitler JJ, Busse PM, Jones CU, McDonald MW, et al.** ACR Appropriateness Criteria((R)) Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck. *Head Neck* 2016;38(2):175-182.
7. **Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al.** Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;24(3):312-329.
8. **Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, Barber K, Claveau J, Adamek T, et al.** Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015;19(3):239-248.
9. **Zou Y, Zhao Y, Yu J, Luo X, Han J, Ye Z, et al.** Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2016;15(4):374-382.