

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.02.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: G-BA Tragende Gründe und Darstellung neuer Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) nach Prüfarzt-Bewertung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 1-9: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in Studie SHH4476g (ERIVANCE) .....	15
Tabelle 1-10: Übersicht zum Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei laBCC- und smBCC-Patienten (Dossier 2013 und neue Evidenz im Dossier 2016).....	16
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aBCC	Advanced Basal Cell Carcinoma (fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BSC	Best Supportive Care
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cuSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DOR	Duration of Objective Response (Dauer des objektiven Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hh	Hedgehog
IRF	Independent Review Facility (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention to treat
laBCC	Locally advanced Basal Cell Carcinoma (lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
KI	Konfidenzintervall
NB	Nicht bekannt / Nicht berichtet
NE	Nicht erreicht
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Pat.	Patienten
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
Q	Quartal
smBCC	Symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma (symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom)
SMO	Smoothened
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SVP	Schwangerschaft-Verhütungs-Programm
TrG	Tragende Gründe
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Prof. Dr. med. Jörg Ruof
<b>Position:</b>	Head Market Access
<b>Adresse:</b>	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
<b>Telefon:</b>	+49 7624 14-3166
<b>Fax:</b>	+49 7624 14-3208
<b>E-Mail:</b>	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration Limited
<b>Anschrift:</b>	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Vismodegib
<b>Handelsname:</b>	Erivedge <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L01XX43

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Seit seiner Zulassung im Jahr 2013 steht mit Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) erstmals eine wirksame und sichere Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) zur Verfügung. Patienten mit dieser seltenen aber schweren Form des Hautkrebses galten bis dahin als austerapiert. Vismodegib wurde auf der Basis der zur Zulassung führenden einarmigen Studie SHH4476g (ERIVANCE) als größter je gesehener Fortschritt für diese Patientenpopulation angesehen – „It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.“ (Lear et al 2012).

Vismodegib wird der innovativen Wirkstoffklasse der *Hedgehog* (Hh)-Inhibitoren zugeordnet und greift in den bei der überwiegenden Mehrzahl aller BCC-Patienten pathologisch aktiven Hh-Signalweg regulierend ein. Der molekulare Wirkmechanismus beruht auf einer selektiven Bindung an das aktivierte *Smoothed* (SMO)-Signalprotein, wodurch der Hh-Signalweg unterbrochen wird. Eine pathologische Aktivierung des Hh-Signalweges, z. B. durch eine Mutation, kann zu einer unkontrollierten Zellproliferation und zur Entstehung von Tumoren führen. Der treibende Einfluss des Hh-Signalweges auf die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen wird durch den Wirkstoff Vismodegib unterbunden.

Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) ist das einzige aktuell in Deutschland verfügbare Arzneimittel, welches zur systemischen Therapie von Patienten mit laBCC oder smBCC zugelassen ist und das sich in klinischen Studien als wirksam und sicher erwiesen hat. Eine vergleichende Diskussion des Wirkmechanismus gegenüber alternativen Therapieoptionen ist damit nicht möglich.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC)</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (laBCC).</li> </ul> <p><u>Abschnitt 5.1 der aktuellen Fachinformation spezifiziert das zugelassene Anwendungsgebiet smBCC und laBCC wie folgt:</u></p> <p>Ein metastasiertes Basalzellkarzinom wurde definiert als ein Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphknoten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe ausgebreitet hat. Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde, oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte), und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war.</p>	12.07.2013	A
<p>Quellen: Fachinformation Erivedge<sup>®</sup> Stand: Mai 2015 a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vismodegib wurde von der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency* (EMA) gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Für die Konvertierung in eine „normale“ Zulassung muss die Firma Roche Pharma AG (kurz ROCHE) weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der Studie MO25616 (STEVIE) vorlegen (*European Public Assessment Report* [EPAR] zu Erivedge®; *specific obligation 2*). Die Einreichung der Daten erfolgt Q1 2016. Die positive Beurteilung von der europäischen Arzneimittelkommission CHMP wird voraussichtlich Mitte September 2016 erfolgen und die Entscheidung der europäischen Kommission wird Ende 2016 erwartet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam im ersten Nutzenbewertungsverfahren am 06. Februar 2014 zu dem Ergebnis, dass die Behandlung mit Vismodegib beim fortgeschrittenen BCC eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Therapiealternative ist. Es wurde folgender Zusatznutzen festgestellt:

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
- b) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC: **Zusatznutzen nicht belegt**

Dieser Beschluss wurde auf zwei Jahre befristet. In Zusammenhang mit der Befristung hat der G-BA bestimmt, dass bei Neueinreichung des Dossiers folgende zusätzliche Nachweise zu erbringen sind:

- eine finale Analyse der Studie SHH4476g (ERIVANCE; Zulassungsstudie; 30-Monats-Update),
- eine Interimsanalyse der Studie MO25616 (STEVIE) mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr,
- eine Erläuterung und Darstellung der Patientenrelevanz des primären Endpunkts Objektive Ansprechrate (ORR),
- weitergehende Analyse zum Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) sowie eine
- Aktualisierung der Analysen der gepoolten Sicherheitspopulation.

Diesen Forderungen wird ROCHE mit der Darstellung weiterführender Analysen, der Berücksichtigung von neuen Datenschnitten und ergänzender Evidenz aus dem klinischen Versorgungsalltag (nicht-interventionelle Studien, NIS) im vorliegenden Dossier gerecht.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	laBCC	Best Supportive Care (BSC)
	smBCC	Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 14. Juni 2012 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-017) mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) statt. Da sich im Verlauf des Zulassungsverfahrens die Formulierung des Anwendungsgebietes veränderte, hat ROCHE am 29.04.2013 den G-BA erneut bezüglich der Festlegung der ZVT kontaktiert.

Gemäß Beratungsprotokoll des G-BA und entsprechend der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 06. Februar 2014 wurde *Best Supportive Care* (BSC) als ZVT für Patienten mit laBCC, die weder für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet sind, und für Patienten mit smBCC festgelegt. Da die Kriterien „nicht für Operation geeignet“ und „nicht für Strahlentherapie geeignet“ jeweils für alle laBCC- und smBCC-Patienten zutreffen, wird Best Supportive Care als ZVT für alle Patienten mit laBCC und smBCC benannt.

Unter BSC wird gemäß Beratungsprotokoll des G-BA „[...] die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Diese Definition bedeutet, dass BSC keine primär gegen den Tumor gerichteten Therapien beinhaltet und damit auch von keiner spezifischen antitumorösen Wirkung ausgegangen werden kann.

Da in Deutschland weder eine systemische Therapiealternative zur Verfügung steht, noch die zur topischen Behandlung des weniger fortgeschrittenen BCC zugelassenen Arzneimittel eine Zulassung für die in diesem Nutzenbewertungsdossier betrachteten Patientenpopulationen besitzen, erfüllt Vismodegib die Charakteristika eines „Solisten“. Aufgrund der fehlenden Datengrundlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von BSC ist der vom G-BA empfohlene Vergleich gegen BSC von einer Evidenzasymmetrie gekennzeichnet.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen von Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei laBCC und smBCC basiert primär auf der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE). Die Ergebnisse von weiteren interventionellen und nicht-interventionellen Studien werden als ergänzende Evidenz berücksichtigt. In Modul 1 wird besonders auf die vom G-BA bei Neueinreichung angefragte finale Analyse von Studie SHH4476g (30-Monats-Update), die Interimsanalyse von Studie MO25616 (STEVIE) nach Einschluss von 500 Patienten und die Darstellung der Patientenrelevanz von Endpunkt ORR eingegangen.

In einer erneut durchgeführten bibliographischen Literaturrecherche und ergänzender Befragung wurden keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von BSC im Hinblick auf ein Tumorsprechen und auch nicht im Hinblick auf Spontanremissionen im Anwendungsgebiet von Vismodegib identifiziert. Daher wird die Wirksamkeit von BSC auf alle Endpunkte (außer ORR) als unbekannt angenommen, ein Vergleich von Vismodegib versus BSC ist für laBCC und smBCC für diese Endpunkte nicht durchführbar. Die aus den dargestellten einarmigen Studien extrahierten Ergebnisse stellen somit die bestmögliche Evidenz dar.

Der Anspruch auf einen Zusatznutzen wird primär aus den Ergebnissen für den Endpunkt ORR abgeleitet, dessen patientenrelevanz vertiefend aufgearbeitet wurde, ergänzend werden die Ergebnisse für die Endpunkte DOR und PFS berücksichtigt. Ergänzt um den Endpunkt OS werden diese Ergebnisse in Tabelle 1-8 zusammenfassend dargestellt. Es werden Ergebnisse aus neuen Datenschnitten aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE, 30-Monats-Update, Prüfarztbewertung) und der Studie MO25616 (STEVIE, Interimsanalyse mit 500 Patienten) den Daten aus der final-konfirmatorischen Analyse aus der SHH4476g (ERIVANCE) und der Interimsanalyse mit 300 Patienten aus der MO25616 (STEVIE) Studie gegenübergestellt werden. Die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind heterogen, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Die fett hervorgehobenen Daten entsprechen den vom G-BA in den TrG formulierten und bei Neueinreichung vorzulegenden Anforderungen.

Der Rückgang des Tumors in der Studie (gemessen als ORR) findet in den Spontanremissionen beim natürlichen Verlauf seine Entsprechung. Für den Endpunkt ORR wird für Spontanremissionen und die Wirkung von BSC von einer Rate von 0% ausgegangen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: G-BA Tragende Gründe und Darstellung neuer Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) nach Prüfarzt-Bewertung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		<b>Endpunkt</b>							
		<b>ORR</b> Ansprechrate [%]		<b>DOR</b> Mediane Zeit [Monate]		<b>PFS</b> Mediane Zeit [Monate]		<b>OS</b> Ereignisrate [%]	
<b>Berücksichtigung im Dossier</b>		2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>
SHH4476g ERIVANCE		Final-konfirm. Analyse	<b>30-Monats-Update</b>	Final-konfirm. Analyse	<b>30-Monats-Update</b>	Final-konfirm. Analyse	<b>30-Monats-Update</b>	Final-konfirm. Analyse	<b>30-Monats-Update</b>
MO25616 STEVIE		Interims-analyse 300 Pat.	<b>Interims-analyse 500 Pat.</b>	Interims-analyse 300 Pat.	<b>Interims-analyse 500 Pat.</b>	Interims-analyse 300 Pat.	<b>Interims-analyse 500 Pat.</b>	Interims-analyse 300 Pat.	<b>Interims-analyse 500 Pat.</b>
<b>Studiendaten</b>									
SHH4476g ERIVANCE	laBCC	60,3	<b>60,3</b>	7,6	<b>26,2</b>	11,3	<b>12,9</b>	9,5	<b>20,6</b>
	smBCC	45,5	<b>48,5</b>	12,9	<b>14,8</b>	9,2	<b>9,3</b>	21,2	<b>51,5</b>
MO25616 STEVIE	laBCC	76,5	<b>66,1</b>	NE	<b>22,7</b>	NE	<b>21,7</b>	3,6	<b>5,5</b>
	smBCC	18,2	<b>37,0</b>	NE	<b>13,9</b>	NE	<b>14,8</b>	8,3	<b>9,7</b>
<b>Weitere Anforderungen aus den TrG</b>									
Ergänzende Evidenz zur Patientenrelevanz von ORR <sup>a</sup> in SHH4476g		-	<b>siehe Tabelle 1-9</b>						
Update Pooled Safety Analyse		<b>Das der EMA vorgelegte „update pooled safety population“ wird in Modul 4 dargestellt</b>							
2013: SHH4476g (ERIVANCE) final-konfirmatorische Analyse; MO25616 (STEVIE) Einschluss von 300 Patienten. 2016: SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update; MO25616 (STEVIE) Einschluss von 500 Patienten.									
a: Darstellung des Anteils an Patienten mit Ansprechen aufgrund patientenrelevanter klinischer Diagnose (äußere Tumormaße, Ulzeration) und ohne Berücksichtigung der Bildgebung.									
NE: Nicht erreicht.									

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Neue Ergebnisse der Analyse zur Bewertung des Ansprechens in Studie SHH4476g (ERIVANCE)

	SHH4476g (ERIVANCE)	SHH4476g (ERIVANCE)
	Final-konfirmatorische Analyse – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>	30-Monats-Update – Prüfarzt-Bewertung <sup>a</sup> N=38 <sup>b,c</sup>
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>radiographischer Tumorbewertung</b>	1	1
Anzahl Patienten mit Ansprechen basierend auf <b>klinischer Tumorbewertung</b>	37	37
Quelle: Post hoc-Responder Analyse. a: Efficacy-Evaluable Population. b: Anzahl Patienten mit dokumentiertem Tumoransprechen. c: alle Visiten wurden berücksichtigt.		

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen (TrG) vom 06. Februar 2014 eine Erläuterung und Darstellung der Patientenrelevanz des kombinierten Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR) gefordert. Wie in Tabelle 1-9 gezeigt, ist die klinische Tumorbewertung der maßgebliche Treiber des kombinierten Endpunktes ORR. Von 38 Patienten mit Ansprechen im final-konfirmatorischen und im letzten verfügbaren Datenschnitt der Studie SHH4476g (ERIVANCE; 30-Monats-Update) zeigten 37 Patienten ein Ansprechen aufgrund der vom G-BA als patientenrelevant eingestuften klinischen Tumorbewertung (äußere Tumormaße, Ulzeration). Bei einem Patient basierte die Bewertung des Tumoransprechens auf radiographischen Verfahren. Damit ist die Patientenrelevanz des primären Endpunkts ORR begründet, da die Feststellung eines Ansprechens überwiegend aufgrund patientenrelevanter klinischer Kriterien erfolgt.

Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf ORR vorliegt und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, wird für beide Patientengruppen von einer Ansprechrate von 0% ausgegangen. Damit entspricht die ORR der Studie auch der Differenz zu BSC und stellt den Behandlungseffekt dar.

Um eine Einordnung des Effektes bezüglich einer statistischen Signifikanz für den Endpunkt ORR zu ermöglichen, wurden weitere Analysen unter Berücksichtigung der IRF-bewerteten Ansprechrate für die Studie SHH4476g (ERIVANCE) durchgeführt (siehe Modul 4, Tabelle 4-77). In einem Szenario wurde festgestellt, dass für BSC bei laBCC eine Ansprechrate oberhalb von 25% erforderlich ist, damit kein signifikanter Vorteil für Vismodegib mehr festzustellen ist. Für smBCC wurde für BSC eine Ansprechrate von 10% berechnet. Da aus der bibliographischen Literaturrecherche und einer ergänzend durchgeführten Befragung keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von BSC und Spontanremissionen resultierten, erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass in einer RCT eine Antwortrate von über 25% in laBCC bzw. über 10% in smBCC auftreten wird.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen des ersten Dossiers und des vorliegenden Dossiers gegenübergestellt.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht zum Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) bei laBCC- und smBCC-Patienten (Dossier 2013 und neue Evidenz im Dossier 2016)

	SHH4476g (ERIVANCE) Final-konfirmatorische Analyse	SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update	MO25616 (STEVIE) 300 Patienten	MO25616 (STEVIE) 500 Patienten	SHH4811g (US-EAP)	SHH3925g (Phase I)
<i>Berücksichtigung im Dossier</i>	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	2013
<b>Gesamtrate UE</b>						
laBCC	100,0%	<b>100,0%</b>	92,4%	<b>98,3%</b>	98,4%	100,0%
smBCC	100,0%	<b>100,0%</b>	95,5%	<b>100,0%</b>	96,5%	100,0%
<b>Gesamtrate Schwerwiegender UE</b>						
laBCC	26,8%	<b>39,4%</b>	17,6%	<b>20,5%</b>	14,5%	0,0%
smBCC	21,2%	<b>24,2%</b>	18,2%	<b>35,5%</b>	15,8%	12,6%
<b>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</b>						
laBCC	15,5%	<b>25,4%</b>	15,5%	<b>38,0%</b>	8,1%	0,0%
smBCC	6,1%	<b>15,2%</b>	9,1%	<b>16,1%</b>	3,5%	12,6%
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 3</b>						
laBCC	28,2%	<b>35,2%</b>	33,8%	<b>31,8%</b>	17,7%	0,0%
smBCC	27,3%	<b>36,4%</b>	40,9%	<b>51,6%</b>	22,8%	37,6%
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 4</b>						
laBCC	9,9%	<b>15,5%</b>	7,2%	<b>4,9%</b>	9,7%	0,0%
smBCC	3%	<b>6,1%</b>	0,0%	<b>3,2%</b>	5,3%	12,6%
<b>Gesamtrate UE von CTCAE-Grad = 5</b>						
laBCC	8,5%	<b>9,9%</b>	3,2%	<b>4,1%</b>	1,6%	0,0%
smBCC	3%	<b>3%</b>	4,5%	<b>6,5%</b>	1,8%	0,0%
<b>Anzahl (%) Todesfälle<sup>a</sup></b>						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>SHH4476g (ERIVANCE) Final-konfirmatorische Analyse</b>	<b>SHH4476g (ERIVANCE) 30-Monats-Update</b>	<b>MO25616 (STEVIE) 300 Patienten</b>	<b>MO25616 (STEVIE) 500 Patienten</b>	<b>SHH4811g (US-EAP)</b>	<b>SHH3925g (Phase I)</b>
<i>Berücksichtigung im Dossier</i>	2013	<b>2016</b>	2013	<b>2016</b>	2013	2013
laBCC	9 (12,6%)	<b>16 (22,5%)</b>	11 (3,7%)	<b>26 (5,2%)</b>	1 (2%)	0 (0,0%)
smBCC	7 (21,2%)	<b>17 (51,5%)</b>	2 (0,7%)	<b>3 (0,6%)</b>	2 (4%)	0 (0,0%)
<b>Anzahl (%) Plattenepithelkarzinom</b>						
laBCC	9 (12,7%)	<b>9 (12,7%)</b>	3 (1,1%)	<b>8 (1,7%)</b>	6 (9,7%)	NB
smBCC	3 (9,1%)	<b>3 (9,1%)</b>	0 (0,0%)	<b>0 (0,0%)</b>	0 (0,0%)	NB
<b>Schwangerschaftsbezogene Ereignisse</b>						
laBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
smBCC	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	0
Quellen: SHH4476g (ERIVANCE) CSR final-konfirmatorisch + 30-Monats-Update; STEVIE 300- und 500 Patienten; SHH4811g (US-EAP) und SHH3925g (Phase I) CSR. a: In der Studie MO25616 (STEVIE) wurde bei 2 Patienten vom Prüfarzt ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Tod und Einnahme von Vismodegib gesehen, aufgrund konnte dessen ein klinischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. NB: Nicht berichtet.						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** führten gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu keinen neuen Sicherheitsbefunden. Alle in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) dokumentierten UE waren durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren. Es traten keine unerwarteten UE auf. SUE, bei denen ein Zusammenhang vom behandelnden Arzt mit der Vismodegib-Therapie hergestellt wurde, traten bei drei laBCC- und einem smBCC-Patienten auf. Die gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren erhöhten Gesamtraten zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse könnten auf die längeren Beobachtungszeiträume zurückzuführen sein.

Die europäische Arzneimittelkommission CHMP hat die im Jahr 2014 eingereichten und im vorliegenden Dossier dargestellten Daten zur **gepoolten Sicherheitspopulation** positiv bewertet. Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Vismodegib (Erivedge®) konsistent. Es traten keine neuen Sicherheitsbefunde auf (*CHMP Type II variation assessment report* zu Erivedge®, 20. Dezember 2014). Die in Modul 4 vorgelegten umfassenden Daten bestätigen die Einschätzung der gepoolten Sicherheitsanalyse.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	laBCC	ja
	smBCC	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im ersten Nutzenbewertungsdossier zu Vismodegib wurde gezeigt, dass die Behandlung des fortgeschrittenen BCC mit Vismodegib eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für Patienten, die bisher allesamt ohne Therapiealternative sind, darstellt. Basierend hierauf wurde dem Arzneimittel ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für die laBCC-Population zugesprochen.

Die erneute Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie SHH4476g (ERIVANCE) und weiteren interventionellen und nicht-interventionellen Studien mit insgesamt mehr als 850 Patienten mit fortgeschrittenem BCC unter Vismodegib-Therapie. Neben einer umfassenden Berücksichtigung der in den TrG genannten Forderungen, wird der vom G-BA geforderte Nachweis der Patientenrelevanz des primären Endpunktes ORR erbracht.

Auf dieser breiteren Evidenzbasis und mit den im vorliegenden Dossier dargestellten überzeugenden Ergebnissen - insbesondere zur Ansprechrate (ORR), Patientenrelevanz des Ansprechens und langfristigen Dauer des Ansprechens (DOR) - beansprucht ROCHE im Indikationsgebiet laBCC einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für smBCC wird aufgrund deutlich geringerer Patientenzahlen und der daraus resultierenden schwächeren Evidenzlage ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht.

Die neuen Analysen zum Sicherheitsprofil von Vismodegib bestätigen das bereits bekannte günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vismodegib mit den erwarteten und gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen. Basierend auf dieser neuen, noch umfassenderen Datenbasis zu Vismodegib und vor dem Hintergrund des weiterhin unverändert hohen medizinischen Bedarfs für die als „austherapiert“ geltenden Patienten mit fortgeschrittenem BCC sieht ROCHE den im ersten Nutzenbewertungsdossier beanspruchten beträchtlichen Zusatznutzen für Vismodegib im vorliegenden Dossier als bestätigt und gerechtfertigt an.

## **ORR**

Der G-BA stuft in den TrG vom 06. Februar 2014 eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Ulzeration als patientenrelevant ein. Somit sind die hier dargestellten Daten zum primären Endpunkt ORR als patientenrelevant zu betrachten. Als Basis der Nutzenbewertung dienen in erster Linie die Ergebnisse zum IRF-bewerteten primären Endpunkt ORR, die mit Werten von 47,6% für laBCC und 33,3% für smBCC aus dem letzten verfügbaren Datenschnitt der pivotalen Studie SHH4476g (ERIVANCE) als beträchtlich einzustufen sind. Ergänzend hierzu stellen die Prüfarzt-bewerteten Ansprechraten von 60,3% und 66,1% bei laBCC und 48,5% und 37% bei smBCC in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) klinisch hoch relevante Vorteile gegenüber einer Behandlung mit der tumorspezifischen ZVT BSC dar. Die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind heterogen, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Die in den nicht-interventionellen Studien dokumentierten hohen Ansprechraten bestätigen die Wirksamkeit von Vismodegib in der klinischen Routine. Bei 37 von 38 Patienten mit IRF-bestimmtem Ansprechen in der Studie SHH4476g (ERIVANCE) erfolgte

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

die Einordnung der Patienten als *Responder* auf Basis des klinischen Ansprechens (äußeren Tumormaße und Ulzeration) und nicht auf einer radiographischen Tumorbewertung.

Da kein Hinweis zur Wirksamkeit von BSC auf ORR vorliegt und es keine Belege für Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC und smBCC gibt, wird für beide Patientengruppen von einer Ansprechrate von 0% ausgegangen. Der hier dargestellte deutliche Behandlungseffekt für den primären Endpunkt ORR sowohl bei laBCC als auch bei smBCC zeigt damit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Annahme keine Wirksamkeit) eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-) Nutzens.

**DOR**

Die durch die Behandlung mit Vismodegib in den Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) erzielte Dauer des Ansprechens von 26,2 und 22,7 Monaten bei laBCC und 14,8 und 13,9 Monaten bei smBCC bedeutet für die Patienten einen stabilen Krankheitszustand. Diese Ergebnisse aus den letzten verfügbaren Datenschnitten sind eine weitere Bestätigung der bereits in den frühen Studienphasen sich andeutenden langfristigen Dauer des Ansprechens. DOR ist für beide Patientenpopulationen ein unmittelbar erlebbares Geschehen. Die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind heterogen, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

**PFS**

Eine Progression des Tumors bei Patienten sowohl mit laBCC als auch mit smBCC geht neben der körperlichen auch mit einer psychischen Belastung einher. Tumorassoziierte Komplikationen und Tumorwachstum, welche sich bei Progress verschlechtern können, sind für BCC-Patienten direkt wahrnehmbar und beeinträchtigen sie in ihrem täglichen Leben. Die Einschätzung der Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS) wird von mehreren wichtigen Institutionen (EMA, BfARM) und Fachgesellschaften (DGHO, ADO) geteilt. Der G-BA hat in den TrG vom 06. Februar 2014 die Komponenten „Reduktion der Tumormaße“ und „Ulzeration“ des zusammengesetzten Endpunkts ORR als patientenrelevant eingestuft. Da PFS auf Grundlage von ORR-Bewertungen definiert wird, stellt auch PFS einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie SHH4476g (ERIVANCE) wurden Behandlungseffekte von 12,9 Monaten bei laBCC und 9,3 Monaten bei smBCC dokumentiert. In der Studie MO25616 (STEVIE) lagen die Werte bei 21,7 Monaten bei laBCC und 14,8 Monaten bei smBCC. Die Studien SHH4476g (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) sind heterogen, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Da die Wirkung von BSC auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar.

**Unerwünschte Ereignisse**

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus neuen Datenschnitten für die Studien SHH4476 (ERIVANCE) und MO25616 (STEVIE) und der „gepoolten Sicherheitspopulation“ führten gegenüber dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib (Erivedge®) zu keinen neuen Erkenntnissen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. Da die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkung von BSC auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unbekannt ist, ist ein Vergleich von Vismodegib versus BSC in gleicher Weise für Patienten mit laBCC und smBCC nicht durchführbar. Die vorliegenden Studien und die bisher erzielten klinischen Erfahrungen weisen darauf hin, dass Vismodegib bei Patienten mit laBCC und smBCC durch ein bekanntes, günstiges Nutzen-Risikoprofil gekennzeichnet ist.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen wird der **Zusatznutzen von Vismodegib in den Indikationen laBCC und smBCC als beträchtlich** eingestuft.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Das Basalzellkarzinom

Als Hauptvertreter des so genannten „hellen Hautkrebses“ zählt das Basalzellkarzinom (BCC) zu den häufigsten Hauttumoren überhaupt. Die Erkrankung tritt primär im Kopf-/Halsbereich auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt etwa 60 Jahre und die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an.

#### *Fortgeschrittenes BCC (aBCC)*

Ein fortgeschrittenes BCC kann sich entwickeln, wenn es nicht bzw. nicht effektiv behandelt oder auch vom Patienten vernachlässigt wird. Das Erscheinungsbild eines fortgeschrittenen BCC kann ein progressiv-destruktives lokales Wachstum des Primär- oder Rezidivtumors mit umfangreicher Gewebeerstörung und Entstellung sowie die Entstehung von Metastasen umfassen.

Im Rahmen der Studien zu Vismodegib wurde das fortgeschrittene BCC in zwei distinkte Ausprägungen eingeteilt: das **lokal fortgeschrittene (laBCC)** und das **symptomatische metastasierte BCC (smBCC)**. Patienten mit mindestens einer dieser Erkrankungsformen bilden die Zielpopulation für Vismodegib.

#### *laBCC*

Das Stadium des laBCC ist erreicht, wenn eine chirurgische Entfernung oder eine Strahlentherapie nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist (siehe Fachinformation Erivedge<sup>®</sup>, Abschnitt 5.1). Kontraindikationen zu einer chirurgischen Therapie können aufgrund der Größe oder Lokalisation der Läsion, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten bestehen.

#### *smBCC*

Das smBCC beschreibt den sehr seltenen Fall der histologisch bestätigten Metastasierung eines BCC. Patienten mit einem smBCC weisen in ihrer Vorgeschichte ein kutanes BCC als Primärtumor auf. Beim smBCC und mBCC handelt es sich pathologisch und histologisch um dieselbe Tumorentität. Während in frühen Stadien der Metastasierung Symptome zunächst

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fehlen können, entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung begleitend zum Metastasenwachstum unweigerlich entsprechende Beschwerden. Diese sind abhängig vom Gesamtausmaß der Erkrankung (Tumorlast) und zusätzlich von der Lokalisation der Metastasen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Vor der Zulassung von Vismodegib galten **laBCC**- oder **smBCC**-Patienten als austherapiert. Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten beschränkten sich auf die sachgerechte Wundbehandlung und allgemein supportive Maßnahmen. Da sowohl in der Literatur als auch seitens der ROCHE befragten dermatoonkologisch tätigen Ärzte kein Hinweis auf eine Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und auf Spontanremissionen bei Patienten mit laBCC oder smBCC identifiziert werden konnten, besteht für die betroffenen Patienten ein hoher medizinischer Bedarf.

Das Fehlen von in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen und die durch Vismodegib anhand des Endpunktes Objektive Ansprechrate demonstrierte klinisch bedeutsame Tumorreduktion veranlassten die US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden, Vismodegib auf Basis der einarmigen Studie SHH4476g (ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen. Es konnte gezeigt werden, dass **laBCC**-Patienten von einer Vismodegib-Therapie profitieren und nicht nur eine Tumorreduktion, sondern auch ein komplettes Ansprechen ohne histologisch nachweisbares Tumorgewebe erzielt werden kann. Der G-BA sprach Vismodegib im ersten Nutzenbewertungsverfahren einen Zusatznutzen für die Behandlung von laBCC Patienten gegenüber BSC aus.

Aufgrund des Fehlens von Therapieoptionen in Deutschland auch für **smBCC**-Patienten und der im vorliegenden Dossier dargestellten positiven Ergebnisse aus vier interventionellen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten ist ein deutlicher klinischer (Zusatz-) Nutzen der Vismodegib-Therapie indiziert.

Es zeigt sich, dass Vismodegib in den Indikationen **laBCC** und **smBCC** den bestehenden therapeutischen Bedarf der betroffenen Patienten durch seine tumorspezifische Wirksamkeit decken kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	laBCC	215 (178-251)*
	smBCC	9 (9-81)*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
* Die Patientenzahlen sind aufgrund neu verfügbarer Evidenz niedriger als die Angaben im ersten Dossier.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	laBCC	laBCC	beträchtlich	215
	smBCC	smBCC	beträchtlich	9
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	laBCC	€ 68.003,80	€ 14.620.817,00 <sup>b</sup>
	smBCC	€ 68.003,80	€ 612.034,20 <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Die Jahrestherapiekosten „GKV insgesamt“ basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (laBCC: 215; smBCC: 9), die mit Vismodegib behandelt werden könnten.

*Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
€ 15.232.851,20

a: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	laBCC	€ 68.003,80	€ 14.620.817,00 <sup>b</sup>
	smBCC	€ 68.003,80	€ 612.034,20 <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Jahrestherapiekosten „GKV insgesamt“ basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (laBCC: 215; smBCC: 9), die mit Vismodegib behandelt werden könnten.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
€ 15.232.851,20

a: Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden auf Basis der Zielpopulation in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	laBCC	BSC <sup>b</sup>	laBCC	patienten-individuell	patienten-individuell
	smBCC	BSC <sup>b</sup>	smBCC	patienten-individuell	patienten-individuell
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten.</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Vismodegib soll nur von einem oder unter Aufsicht eines spezialisierten Arztes verschrieben werden, der in der Behandlung der zugelassenen Indikation erfahren ist.

### Behandlungsdauer

In interventionellen Studien wurde die Behandlung mit Vismodegib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen waren, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig. Der Nutzen einer Behandlungsfortsetzung soll regelmäßig bewertet werden.

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.
- Schwangere oder stillende Frauen.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge<sup>®</sup> Schwangerschaft-Verhütungs-Programm (SVP) halten.
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Die Anwendung von Vismodegib bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Vismodegib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Für Vismodegib-Patienten existiert ein Erivedge<sup>®</sup>-SVP. Zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals und der Patienten wird Roche Trainingsmaterialien zur Verfügung stellen.
- Resultate bei Tieren deuten auf ein potentiell Risiko für Kleinwuchs und Zahndeformationen bei Kleinkindern und Kindern hin.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate nach der letzten Dosis kein Blut spenden.
- Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Vismodegib und noch 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen spenden.
- Bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms (cuSCC). Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem BCC, die mit Vismodegib behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Vismodegib besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Vismodegib routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.
- Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

- Wird Vismodegib gleichzeitig mit einem Protonenpumpeninhibitor, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten oder Antazidum angewendet, kann die systemische Exposition von Vismodegib verringert sein.
- Wird Vismodegib gleichzeitig mit Hemmern des P-gp, von CYP2C9 oder von CYP3A4 angewendet, kann die systemische Verfügbarkeit und das Auftreten von Vismodegib-bedingten UEs erhöht sein.
- Vismodegib könnte bei längerer Behandlung (>7 Tage) ein Induktor von Enzymen sein, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Dies könnte zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.
- Vismodegib kann als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) agieren. Dies könnte zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen, die über dieses Protein transportiert werden.

**Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.**