

IQWiG-Berichte – Nr. 410

**Vismodegib
(Basalzellkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-09**

Addendum

Auftrag: A16-40
Version: 1.0
Stand: 15.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vismodegib (Basalzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-09

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-40

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Wolfram Groß
- Charlotte Guddat
- Michael Köhler

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patienten mit laBCC in der Studie ERIVANCE – Charakterisierung der Patienten nach Läsionsgröße	3
Tabelle 2: Patienten mit laBCC in der Studie ERIVANCE – Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße	5

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens in der Studie ERIVANCE 6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CR	vollständiges Ansprechen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent Review Facility
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (Locally Advanced Basal Cell Carcinoma)
ORR	objektive Ansprechrates
PD	fortschreitende Erkrankung
PR	partiellles Ansprechen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.07.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A16-09 (Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Wirkstoff Vismodegib wurde im Jahr 2013 zugelassen. In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Vismodegib vom 06.02.2014 hatte der G-BA angegeben, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Zulassungsstudie ERIVANCE keine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ (ORR) vorgelegt hatte, die eine sichere Beurteilung des Ansprechens der einzelnen Läsionen (wie Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen), der Patienten sowie die langfristige Dauer des Ansprechens ermöglicht [2]. Diese Daten sollten gemäß Beschluss mit Ablauf der Befristung vorgelegt werden [2]. Der pU hatte allerdings weder im Dossier noch in seiner schriftlichen Stellungnahme Informationen vorgelegt, die eine solche Beurteilung ermöglicht hätten [1,3,4]. Nach der mündlichen Anhörung hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier sowie seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung hinausgehen [5]. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA daher weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunkts ORR der Studie ERIVANCE, wobei auch die Operationalisierung des ORR geprüft und beurteilt werden soll.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat nach der mündlichen Anhörung zu Vismodegib folgende Informationen für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) nachgereicht [5]:

- Informationen zur individuellen Beurteilung der ORR durch das unabhängige Bewertungsgremium (Independent Review Facility, IRF); diese umfassen die Einstufung und den Zeitpunkt des Ansprechens, Angaben zur Läsionsgröße, Angaben zu Ulzerationen sowie ergänzende Informationen zur ORR-Einstufung
- Patientenkasuistiken
- Bilddokumentationen (Verlauf von Studienbeginn bis Therapieende für jede Zielläsion)

Die Informationen zur ORR beschränken sich auf den ersten konfirmatorischen Datenschnitt vom 26.11.2010. ORR-Informationen zu den Folgedatenschnitten hat der pU nicht vorgelegt.

Die Angaben zur ORR wurden sowohl auf Patientenebene (Gesamtbeurteilung über alle Zielläsionen je Patient) als auch auf Läsionsebene vorgelegt. Die Informationen auf Läsionsebene sind allerdings unvollständig. Zum einen hat der pU diese Informationen nur für Patienten mit partiellem (PR) oder vollständigem (CR) Ansprechen vorgelegt. Dies ist für die Beurteilung der Relevanz der als Responder gewerteten Patienten (partiell Ansprechen, PR, oder vollständiges Ansprechen, CR) ohne Bedeutung, allerdings verhindert dies eine umfassende Beurteilung der Response auf Läsionsebene für die gesamte Studienpopulation. Zum anderen hat der pU für einzelne Läsionen zwar Informationen zur Läsionsgröße, nicht jedoch zur Ulzeration vorgelegt. Dies erschwert nicht nur die Beurteilung der ORR auf Läsionsebene, sondern zusätzlich die Beurteilung der Relevanz eines Ansprechens auf Patientenebene. Denn für Patienten mit mehr als 1 Zielläsion bleibt unklar, ob eine oder mehrere der Zielläsionen von einer Ulzeration betroffen waren. Dies betrifft 11 der 22 Patienten mit klinischem Ansprechen (zum klinischen Ansprechen siehe unten).

Angesichts der unvollständigen Datenlieferung ist die Bewertung nachfolgend weitgehend auf die Patientenebene sowie den ersten Datenschnitt beschränkt.

Beurteilung der Operationalisierung des ORR: Klinisches / radiografisches Ansprechen

Für die Beurteilung des Ansprechens wurden neben klinischen Merkmalen (sichtbare Tumorausdehnung, Ulzerationen, Auftreten neuer Läsionen) auch radiografische Informationen herangezogen. Die vom pU nachgereichten Daten zeigen, dass für 5 der 27 vom IRF als Responder gewerteten Patienten das Ansprechen auf Basis radiografischer Kriterien festgestellt wurde. Dies betraf 4 Patienten mit PR und 1 Patient mit CR gemäß Einschätzung des IRF. Damit verblieben 22 Patienten mit klinischem Ansprechen, 12 mit CR und 10 mit PR. Die zugehörigen Einschätzungen der Prüfer sind unklar, da der pU hierzu keine Informationen auf Patienten- oder Läsionsebene vorgelegt hat.

Charakterisierung des individuellen klinischen Ansprechens

Die in der ERIVANCE-Studie eingeschlossenen Läsionen unterscheiden sich in ihrer Größe und ihrem Ulzerationsgrad deutlich. Zur weiteren Charakterisierung des individuellen klinischen Ansprechens wurden die Patienten bezüglich der Ausgangslage 2 Kategorien zugeordnet:

- Kategorie 1: Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung)
- Kategorie 2: Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren

Eine zusätzliche Kategorisierung anhand des Ulzerationsgrades war nicht möglich, da entsprechende Informationen auf Läsionsebene fehlten. Bei mindestens 56 der 63 Patienten (für 5 Patienten blieb dies unklar) war mindestens 1 Zielläsion ulzeriert.

Die nachfolgende Tabelle 1 charakterisiert die Patienten mit laBCC der ERIVANCE-Studie anhand der beiden oben genannten Kategorien zum Ausmaß der Zielläsionen.

Tabelle 1: Patienten mit laBCC in der Studie ERIVANCE – Charakterisierung der Patienten nach Läsionsgröße

Studie Läsionsgröße ^a	Gesamte Studienpopulation		Patienten ohne klinisches Ansprechen		Patienten mit klinischem Ansprechen	
	N	N _L	n (%) ^b	N _L	n (%) ^b	N _L
ERIVANCE, Datenschnitt: 26.11.2010						
alle Kategorien						
Anzahl Patienten	63 ^c		41 ^e (65 %)		22 (35 %)	
Anzahl Läsionen	116 ^c		72		44	
Kategorie 1						
Anzahl Patienten	24		18 ^d (75 %)		6 (25 %)	
Anzahl Läsionen	42		32		10	
Kategorie 2						
Anzahl Patienten	34		18 ^d (53 %)		16 (47 %)	
Anzahl Läsionen	67		33		34	
a: Kategorie 1: Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung); Kategorie 2: Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren. b: Angabe Prozentsatz bezogen auf gesamte Studienpopulation und jeweilige Kategorie. c: Für 5 der 63 Patienten mit insgesamt 7 Läsionen lagen keine ausreichenden Informationen zur Zuordnung der Kategorie vor. Dies betraf ausschließlich Patienten ohne klinisches Ansprechen, weil für diese keine Informationen zur Läsionsgröße auf Läsionsebene vorgelegt wurden. d: 5 der 41 Patienten ohne klinisches Ansprechen wurden vom IRF ein Ansprechen auf Basis radiografischer Kriterien festgestellt. Dies betraf der 3 Patienten der Kategorie 1 und 2 Patienten der Kategorie 2. IRF: Independent Review Facility; k. A.: keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; N _L : Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						

Wie oben beschrieben wurde bei etwa einem Drittel der Patienten (22 von 63) ein klinisches Ansprechen festgestellt. Dabei sprachen Patienten mit größeren Läsionen (Kategorie 1) seltener an (jeder 4. Patient) als solche mit kleineren Läsionen (Kategorie 2, etwa jeder 2. Patient).

Das individuelle Ansprechen für diese 22 Patienten wurde unter Verwendung der in der ERIVANCE-Studie verwendeten Kriterien 3 Stufen zuordnen:

- Stufe 1: vollständige Elimination der Läsion(en) (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung um 100 %) und Elimination der Ulzeration(en)
- Stufe 2: deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsion(en) (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung mindestens 30 % und weniger als 100 %) und Elimination der Ulzeration(en)
- Stufe 3:
 - deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsion(en) und Fortbestehen der Ulzeration(en) *oder*
 - keine / geringe Reduktion der Läsionsgröße (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung weniger als 30 %), aber Elimination der Ulzeration(en)

Tabelle 2 enthält für Patienten mit klinischem Ansprechen die Angaben zur Zuordnung CR bzw. PR durch das IRF, zu den Stufen des individuellen klinischen Ansprechens sowie zur Läsionsgröße zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Ansprechens.

Tabelle 2: Patienten mit laBCC in der Studie ERIVANCE – Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße

Studie Läsionsgröße ^a	Art des klinischen Ansprechens	Einstufung gemäß IRF	Läsionsgröße im Verlauf (MW)
ERIVANCE, Datenschnitt: 26.11.2010			
Kategorie 1 (N = 6; N_L = 10; minimale^b Läsionsgröße: 52 mm; maximale Läsionsgröße: 250 mm)			
	Stufe 1: n=1 Stufe 2: n=0 Stufe 3: n=5	CR: n=4 PR: n=2	Patientenebene ^c : <i>Studienbeginn: 137 mm bei Ansprechen: 67 mm Reduktion: 51 %</i> Läsionsebene: <i>Studienbeginn: 82 mm bei Ansprechen: 40 mm Reduktion: 51 %</i>
Kategorie 2 (N = 16; N_L = 34; minimale Läsionsgröße: 7 mm; maximale Läsionsgröße: 44 mm)			
	Stufe 1: n=3 Stufe 2: n=7 Stufe 3: n=6	CR: n=8 PR: n=8	Patientenebene ^c : <i>Studienbeginn: 48 mm bei Ansprechen: 23 mm Reduktion: 52 %</i> Läsionsebene: <i>Studienbeginn: 23 mm bei Ansprechen: 11 mm Reduktion: 52 %</i>
<p>a: Kategorie 1: Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung); Kategorie 2: Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren.</p> <p>b: Bei Kategorie 1 Angabe der minimalen Läsionsgröße für Läsionen > 50 mm; zusätzliche Zielläsionen waren teilweise kleiner als 50 mm; die kleinste Zielläsion für Patienten in Kategorie 1 war 7 mm groß.</p> <p>c: Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zielläsionen je Patient)</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen gemäß IRF-Bewertung; IRF: Independent Review Facility; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; N_L: Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PR: partielles Ansprechen gemäß IRF-Bewertung.</p>			

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen wurde in beiden Läsionsgrößen-Kategorien die Läsionsgröße im Mittel um ca. 50 % reduziert. Eine vollständige Elimination der Läsionen einschließlich der Ulzerationen (Stufe 1) wurde bei 4 Patienten (6 %) festgestellt, davon 1 Patient mit großer Läsion und 3 mit kleineren Läsionen. In der Hälfte der Fälle beruhte das klinische Ansprechen auf einer deutlichen Reduktion der Läsionsgröße ohne Elimination der Ulzeration(en) oder auf einer Elimination der Ulzeration(en) ohne deutliche Reduktion der Läsionsgröße (Stufe 3).

Dauer des Ansprechens

In der ERIVANCE-Studie wurde das Ansprechen als „best confirmed response“ operationalisiert. Hierfür wurde das Maximum der 4 Einstufungen CR, PR, SD (stabile Erkrankung) und PD (fortschreitende Erkrankung) auf individueller Ebene herangezogen. Das

bedeutet, dass Patienten, bei denen initial ein partielles Ansprechen (PR) festgestellt wurde, in der ORR-Auswertung auch dann als PR gewertet wurden, wenn die Erkrankung im weiteren Verlauf fortschritt.

Der pU hat in den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten keine Informationen zum ORR vorgelegt, die über den 1. Datenschnitt hinausgehen. Aus der Bilddokumentation, die für Feststellung des Ansprechens durch das IRF herangezogen wurde, geht hervor, dass solche Analysen möglich sind und auch vorliegen müssten: In dem vom pU vorgelegten Datenschnitt wurde bei Patienten mit klinischem Ansprechen das Ansprechen (best confirmed response) im Median nach 24 Wochen festgestellt. Die Bilddokumentation umfasst hingegen einen Zeitraum von im Median 96 Wochen. Für Analysen zur Dauer des Ansprechens wären Auswertungen zur ORR zu festen Auswertungszeitpunkten (z. B. 1 und 2 Jahre nach Behandlungsbeginn) sinnvoll. Solche Auswertungen liegen jedoch nicht vor.

Da nach den oben beschriebenen Auswertungen mehr als 80 % der ORR-Ereignisse (22 von 27) ein klinisches Ansprechen darstellen, können die im Studienbericht der ERIVANCE-Studie vorliegenden Auswertungen zur Dauer des ORR zum 1. Datenschnitt aus dem Studienbericht der ERIVANCE-Studie näherungsweise herangezogen werden [6]. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve. Dargestellt sind dabei neben den interessierenden laBBC-Patienten (durchgezogene Linie) auch die für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Patienten mit metastasierender Erkrankung.

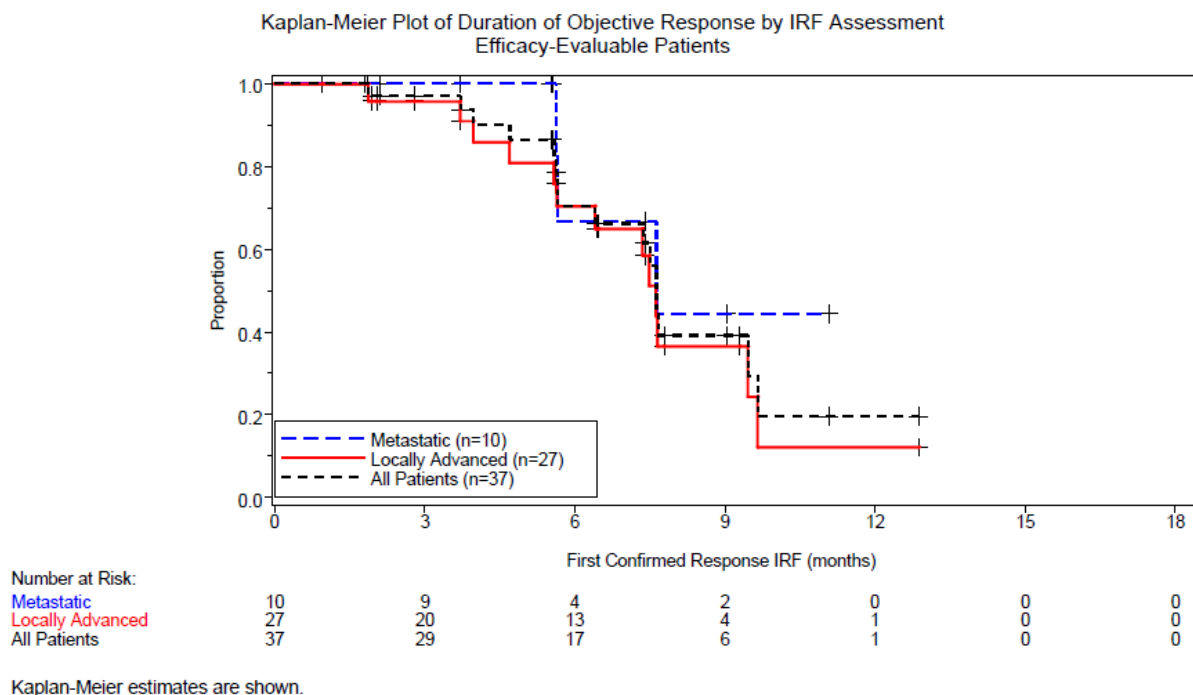


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens in der Studie ERIVANCE

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts war die Krankheit bei 13 der 27 Patienten mit Ansprechen wieder fortgeschritten, davon war 1 Patient verstorben [6]. Die mediane Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 7,6 Monate (95 %-Konfidenzintervall: [5,7; 9,7]) [6].

Zusammenfassung

Aus den vom pU nachgereichten Analysen lässt sich ableiten, dass der Großteil (ca. 80 %) der vom IRF als Ansprechen bewerteten Fälle ein klinisches Ansprechen darstellt, während bei ca. 20 % der Patienten das Ansprechen kein klinisches, sondern ein radiografisches Ansprechen darstellt. Insgesamt führte Vismodegib bei ca. 35 % der Patienten mit laBCC zu einem klinischen Ansprechen.

Patienten mit größeren Läsionen (mindestens eine Läsion größer als 50 mm) sprachen seltener klinisch an (jeder 4. Patient) als solche mit kleineren Läsionen (etwa jeder 2. Patient). Die Läsionsgröße wurde im Falle des klinischen Ansprechens im Mittel um ca. 50 % reduziert. Eine vollständige Elimination der Läsionen einschließlich der Ulzerationen wurde nur in wenigen Fällen erzielt (4 Patienten [6 %], davon 1 Patient mit großer Läsion und 3 mit kleineren Läsionen). In der Hälfte der Fälle beruhte das klinische Ansprechen auf einer deutlichen Reduktion der Läsionsgröße ohne Elimination der Ulzeration(en) oder auf einer Elimination der Ulzeration(en) ohne deutliche Reduktion der Läsionsgröße. Nach dem Ansprechen schritt die Erkrankung im Median nach ca. 8 Monaten fort.

Die Bewertung ist durch die erneut unvollständige Datenbereitstellung des pU erschwert. Zum einen fehlt ein Großteil der Daten auf Läsionsebene, zum anderen hat der pU lediglich detaillierte Daten zum ersten Datenschnitt, nicht jedoch zu späteren Datenschnitten nachgereicht.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-09 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 09.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 392). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-09_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 06.02.2014 [Zugriff: 12.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf.
3. Roche Pharma AG. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 392: Vismodegib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-09. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/219/#tab/Beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Roche Pharma AG. Vismodegib (Erivedge): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom [online]. 12.02.2016 [Zugriff: 12.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12_Modul4A_Vismodegib.pdf.
5. Roche Pharma AG. Vismodegib (Erivedge): Zusatzanalysen zur Studie ERIVANCE [unveröffentlicht]. 2016.
6. Genentech I. SHH4476g Clinical Study Report, A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. 2011.