

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sonidegib (Odomzo[®])

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

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	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE auf Basis der primären Analyse des historischen indirekten Vergleichs).....	16
Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib.....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
BSC	Best Supportive Care
C30	Core 30-Fragebogen
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H&N35	Kopf und Nacken 35-Fragebogen (Head and Neck 35 Questionnaire)
Hh	Hedgehog
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma)
(m)RECIST	(Modified) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PRO	Patientenberichtete Endpunkt (Patient-reported Outcomes)
PTCH	Patched Homolog 1
RR	Relatives Risiko
RT	Strahlentherapie (radiotherapy, RT)
SAS	Safety Analysis Set
SF-36	Short Form 36
Smo	Smoothened
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (Time to Tumor Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ZN	Zusatznutzen
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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Hemmelrather Weg 201 51377 Leverkusen

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

Name:	Dr. Michael Thomas Müller
Position:	Market Access Manager Germany
Adresse:	Hemmelrather Weg 201 51377 Leverkusen
Telefon:	0162-2497592
Fax:	089-99964525
E-Mail:	michael.mueller@sunpharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Anschrift:	Polarisavenue 87 2132JH Hoofddorp Niederlande

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

Wirkstoff:	Sonidegib
Handelsname:	Odomzo®
ATC-Code:	L01XX48

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)

Sonidegib (Odomzo®) ist ein Inhibitor des Hedgehog(Hh)-Signaltransduktionswegs. Hh ist der Ligand des Transmembranrezeptors Patched Homolog 1 (PTCH). Im ungebundenen Zustand unterdrückt PTCH die Fusion des Endosoms, welches den Rezeptor Smoothed (Smo) enthält, mit der Zellmembran und unterbindet die Aktivierung der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs im Zellkern. Bindet Hh an PTCH, so bewirkt dies im Zellkern die Expression der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs. Diese Proteine spielen eine Schlüsselrolle bei Zellproliferation und -überleben.

Kommt es zu einer permanenten Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs, so trägt dies zu einer unkontrollierten Zellproliferation bei, die zur Entstehung eines Tumors führen kann.

Beim Basalzellkarzinom konnten in rund 90 % der Fälle Mutationen des PTCH nachgewiesen werden. Bei Patienten mit aktiviertem Hh-Signaltransduktionsweg stellt eine Regulation dieses Signaltransduktionswegs somit einen neuen, zielgerichteten Therapieansatz dar.

Sonidegib bindet an aktivierte Smo-Rezeptoren und inaktiviert diese, womit die pathologisch aktivierte Signaltransduktion in den Zellkern unterbrochen wird. Durch die Inhibierung des Hh-Signaltransduktionswegs kommt es zu einem verminderten Tumorwachstum.

Vor Sonidegib stand mit dem Wirkstoff Vismodegib bislang nur ein Hh-Inhibitor zur Verfügung. Beide gehören derselben Wirkstoffklasse an, haben einen identischen Wirkmechanismus und werden oral eingenommen. Bei kontinuierlicher oraler Mehrfachgabe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Vismodegib bei 4 Tagen im Vergleich zu 28 Tagen mit Sonidegib. Die Kinetik von Vismodegib verläuft nicht-linear, während Sonidegib eine lineare Kinetik aufweist.

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 ^a
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.	14.08.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	Vismodegib oder 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 11. Oktober 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt, in dem der G-BA folgende ZVT bestimmt hat:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sonidegib zur Behandlung von Patienten mit laBCC, für die eine kurative OP oder RT nicht geeignet ist, ist:

- Vismodegib
- oder
- BSC“

Der G-BA führt aus, dass der „pharmazeutische Unternehmer [...] für den Nachweis des Zusatznutzens aus diesen zweckmäßigen Vergleichstherapien auswählen“ kann.

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit laBCC werden patientenindividuell durch ein interdisziplinäres Tumorboard evaluiert. Sonidegib und Vismodegib gehören derselben Wirkstoffklasse an, weisen einen identischen Wirkmechanismus und eine identische Anwendungsart auf. Es kann davon ausgegangen werden, dass Sonidegib und Vismodegib unter gleichen Bedingungen bei Patienten angezeigt sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA hat in seinem Beschluss vom 04. August 2016 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) festgestellt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der Interventionen und des bereits bestehenden Vergleichs von Vismodegib und BSC, der in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC resultierte, wurde im vorliegenden Dossier ein Vergleich von Sonidegib mit Vismodegib durchgeführt. Dem Vorschlag des G-BA für die ZVT von Sonidegib wird somit gefolgt.

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)

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die BOLT-Zulassungsstudie herangezogen. Für die Hauptanalyse wurde das primary Efficacy Analysis Set (mRECIST-Kriterien, zentrale Bewertung) auf Basis des 42-Monats-Datenschnitts (60 Monate nach Studienbeginn) dargestellt (Safety Analysis Set (SAS) für sicherheitsrelevante Endpunkte).

Darüber hinaus wurde ein historischer Vergleich mit der Vismodegib-Studie ERIVANCE durchgeführt. Hier wurde für die BOLT-Studie als primäre Analyse der 30-Monats-Datenschnitt (48 Monate nach Studienbeginn) verwendet; für ERIVANCE der Datenschnitt 51 Monate nach Studienbeginn. Zur besseren Vergleichbarkeit mit ERIVANCE wurde für BOLT das Full Analysis Set (RECIST 1.1-Kriterien, Prüfarztbewertung) dargestellt (SAS für sicherheitsrelevante Endpunkte).

Gesamtüberleben (OS)

In der Hauptanalyse lag die Gesamtmortalität bei weniger als 12 %. Die Überlebensrate betrug in allen Datenschnitten über 80 %.

Im historischen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Sonidegib im Vergleich mit Vismodegib.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse betrug der Median des progressionsfreien Überlebens 19,0 Monate. Für 31,0 % der Patienten wurde ein Progressionsereignis festgestellt.

Im historischen Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und Vismodegib.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Ansprechrate in der Hauptanalyse betrug 54,8 %.

Im historischen Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonidegib und Vismodegib.

Dauer des Ansprechens (DoR)

Die mediane DoR betrug in der Hauptanalyse 12,9 Monate. Für 43,5 % der Patienten mit einem objektiven Ansprechen wurde ein Progressionsereignis festgestellt.

Da keine Daten in der ERIVANCE-Studie vorlagen, die einen historischen Vergleich erlaubten, wurde kein historischer Vergleich durchgeführt.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (TTR)

Bei den Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug in der Hauptanalyse die mediane TTR 4,0 Monate.

Da keine Daten in der ERIVANCE-Studie vorlagen, die einen historischen Vergleich erlaubten, wurde kein historischer Vergleich durchgeführt.

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und -H&N35 wurden keine signifikanten Änderungen bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (73 Wochen) beobachtet.

Da keine Daten in der ERIVANCE-Studie erhoben wurden, wurde kein historischer Vergleich durchgeführt.

SF-36

Es konnte insgesamt keine signifikanten Änderungen bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (73 Wochen) beobachtet werden.

In der ERIVANCE-Studie wurde der SF-36 in der Standardversion verwendet und nicht die akute Version. Da diese Versionen nicht vergleichbar sind, konnte kein historischer Vergleich berechnet werden.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Bei 97,0 % der Patienten trat ein UE nach Therapiebeginn auf. Etwa 20 % der Patienten zeigten ein SUE und etwa 30 % der Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Die UE Muskelspasmen, Alopezie und Dysgeusie waren am häufigsten vertreten.

Im historischen Vergleich zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Sonidegib gegenüber Vismodegib in den Endpunkten SUE, Muskelspasmen und Gewichtsverlust. Für die Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, Fatale UE, Alopezie, Obstipation, Verminderter Appetit, Fatigue und Husten wurde eine numerische Überlegenheit von Sonidegib gegenüber Vismodegib beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	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)

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sonidegib erfolgte auf Basis der BOLT-Studie. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT Vismodegib wurden die Ergebnisse des historischen Vergleichs herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib (BOLT) vs. Vismodegib (ERIVANCE) auf Basis der primären Analyse des historischen indirekten Vergleichs

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit^a	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS	0,37 [0,14; 0,97] 8 % vs. 21 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering.
Mortalität / Morbidität		
PFS	0,90 [0,64; 1,26] 48 % vs. 54 %	Kein ZN belegt
Morbidität		
ORR	1,03 [0,78; 1,36] 62 % vs. 60 %	Kein ZN belegt
CRR	0,86 [0,50; 1,47] 27 % vs. 32 %	Kein ZN belegt
PRR	1,22 [0,73; 2,03] 35 % vs. 29 %	Kein ZN belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nicht zutreffend ^b	-	-
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
UE	0,97 [0,92; 1,02] 97 % vs. 100 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	0,50 [0,28; 0,88] 20 % vs. 39 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Therapieabbruch wegen UE	1,20 [0,70; 2,05] 30 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	0,78 [0,56; 1,07] 47 % vs. 61 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Fatale UE (CTCAE Grad 5)	0,15 [0,02; 1,22] 2 % vs. 10 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Muskelspasmen	0,77 [0,59; 0,99] 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Alopezie	0,78 [0,58; 1,04] 52 % vs. 66 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Dysgeusie	0,95 [0,67; 1,35] 47 % vs. 49 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] / Ereignisanteil Sonidegib vs. Vismodegib / Ergebnissicherheit^a	Ableitung des Ausmaßes
Amenorrhoe	0,54 [0,05; 5,79] 2 % vs. 3 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Nausea	1,17 [0,74; 1,85] 38 % vs. 32 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Diarrhoe	1,02 [0,59; 1,77] 27 % vs. 27 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Obstipation	0,50 [0,20; 1,23] 9 % vs. 18 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Erbrechen	0,78 [0,34; 1,82] 12 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verminderter Appetit	0,72 [0,37; 1,37] 18 % vs. 25 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Gewichtsverlust	0,58 [0,38; 0,87] 32 % vs. 55 % Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Fatigue	0,66 [0,42; 1,05] 29 % vs. 44 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Husten	0,68 [0,28; 1,66] 11 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
a: Vergleich Studie CLDE225A2201 (BOLT) Datenschnitt 30 Monate (48 Monate nach Studienbeginn) gegen Studie SHH4476g (ERIVANCE) Update 30 Monate (51 Monate nach Studienbeginn)		
b: für die PRO lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor.		

Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sonidegib

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Zusatznutzen gering: <ul style="list-style-type: none"> • OS • SUE • Muskelspasmen • Gewichtsverlust 	-

In der Dimension Mortalität zeigte sich auf Basis des historischen Vergleichs eine statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt OS bei Patienten unter Sonidegib-Behandlung im Vergleich mit Patienten, die mit Vismodegib behandelt wurden (RR 0,37; 95 %-KI [0,14; 0,97]) und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

In der Dimension Morbidität konnte auf Basis des historischen Vergleichs kein signifikanter Unterschied zwischen Sonidegib (BOLT) und der ZVT Vismodegib (ERIVANCE) beobachtet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Es zeigten sich numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile zu Gunsten von Sonidegib. Ein Zusatznutzen in der Dimension Morbidität gilt somit als nicht belegt.

In der Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine vergleichbaren Endpunkte vor, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können.

Für die sicherheitsrelevanten Endpunkt SUE (RR 0,50; 95 %-KI [0,28; 0,88]), Muskelspasmen (RR 0,77; 95 %-KI [0,59; 0,99]) und Gewichtsverlust (RR 0,58; 95 %-KI [0,38; 0,87]) zeigte sich in der betrachteten Population der Patienten mit laBCC eine statistisch signifikante Verbesserung des Nebenwirkungsprofils und damit ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen. Die Einschätzung eines verbesserten Nebenwirkungsprofils wird unterstützt durch numerische, statistisch nicht signifikante Vorteile in den sicherheitsrelevanten Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR 0,78; 95 %-KI [0,56; 1,07]), fatale UE (CTCAE Grad 5) (RR 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,22]), Alopezie (RR 0,78; 95 %-KI [0,58; 1,04]), Obstipation (RR 0,50; 95 %-KI [0,20; 1,23]); verminderter Appetit (RR 0,72; 95 %-KI [0,37; 1,37]) und Fatigue (RR 0,68; 95 %-KI [0,28; 1,66]).

Zusammenfassend ergibt sich für Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile in der Dimension Mortalität und der der Verringerung von Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse der Studie BOLT-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der ZVT Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer überlegenen Verträglichkeit sowie verbesserter Wirksamkeit bei flexiblerer Steuerbarkeit aufgrund eines differenzierten pharmakokinetischen Profils.

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 BCC ist die weltweit häufigste Krebserkrankung bei Kaukasiern. BCC wachsen langsam und treten durchschnittlich im Alter von 60 Jahren auf. Beim BCC sind vor allem sonnenexponierte Körperstellen betroffen. Bis zu 80 % der BCC-Läsionen treten im Bereich des Kopfs und des Nackens auf.

Beim BCC sind mittels konventioneller Therapie initiale Erfolgsraten in der Behandlung von bis zu 95 % möglich. Unbehandelt wächst das BCC langsam über die oberflächlich sichtbaren Tumorgrenzen hinaus, auch in die Tiefe der Haut, und kann dann Tumorausläufer in tieferen Gewebeschichten wie Knochen oder Knorpel bilden. BCC können selbst nach erfolgreicher OP schnell rezidivieren und aggressiv wachsen. Die Progression des BCC, das laBCC, ist erreicht, wenn eine OP oder RT nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist. Das laBCC kann sehr groß werden und invasiv in tiefere Gewebe wachsen. Hierbei kann es auch zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und / oder Entstellung kommen. Mögliche schwere Entstellungen und / oder Schädigungen weiterer Organe oder Nerven können eine operative Entfernung oder RT nicht mehr zulässig machen. Todesfälle kommen u. a. dann vor, wenn das laBCC durch den Schädel in das Gehirn vordringt oder sich Metastasen bilden. Patienten mit laBCC wurden in der Vergangenheit entweder palliativ oder unspezifisch behandelt. Die Gruppe der Hh-Inhibitoren stellt eine neuartige, zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit laBCC dar, die für eine kurative OP oder RT nicht geeignet sind.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß aktuellen Leitlinien sind die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit laBCC – bis auf die Hh-Inhibitoren – nur auf palliative Maßnahmen eingeschränkt.

Das Anwendungsgebiet von Sonidegib (Odomzo®) bezieht sich auf Patienten mit laBCC, für die eine kurative OP oder RT nicht mehr möglich ist. Mit fortschreitender Progression des BCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und / oder Entstellung kommen. Innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards wird die patientenindividuelle Therapie konzipiert. Obwohl die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht für eine OP und / oder RT geeignet sind, erfolgte eine Therapie in der Vergangenheit mehrheitlich durch OP und / oder RT. Für Patienten mit laBCC ist der Hh-Inhibitor Vismodegib das erste zugelassene Arzneimittel mit zielgerichtetem Therapieansatz. Dennoch stellt Vismodegib nur eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit laBCC dar, mit einem erhöhten Risikoprofil für unerwünschte Ereignisse. Neben Vismodegib können die Patienten derzeit nur auf eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zurückgreifen. Mit Sonidegib steht nun eine neue Behandlungsoption zur Verfügung, die ein verbessertes Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil bietet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	134 – 345
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	Gering	134 bis 345
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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	82.757,06 €	11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	82.757,06 €	11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.089.446,04 € bis 28.551.185,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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 ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	Vismodegib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative OP oder eine RT nicht in Frage kommen	68.003,80 €	9.112.509,20 € bis 23.461.311,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik notwendig.

Odomzo darf nur durch einen Facharzt oder unter Aufsicht eines Facharztes verschrieben werden, der über Erfahrung bei der Behandlung der zugelassenen Indikation verfügt.

Es sind keine besonderen Erfordernisse an die Infrastruktur notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis ist 200 mg Sonidegib oral einmal täglich. Die Dosis sollte jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

Der Nutzen einer kontinuierlichen Behandlung sollte regelmäßig bewertet werden. Die optimale Behandlungsdauer variiert für jeden Patienten individuell.

Odomzo ist oral anzuwenden. Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden. Aufgrund des Teratogenitätsrisikos dürfen die Kapseln nicht geöffnet werden.

Odomzo muss mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden, um ein erhöhtes Risiko von UE durch eine höhere Exposition mit Sonidegib, bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit, zu verhindern. Sollte es während der Behandlung zu Erbrechen kommen, darf keine erneute Einnahme durch den Patienten vor der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen.

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Einnahme nachgeholt werden, sobald dies bemerkt wird, es sei denn, der ausgelassene Einnahmezeitpunkt liegt bereits länger als sechs Stunden zurück; in diesem Fall sollte der Patient abwarten und die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (Odomzo Pregnancy Prevention Programme) halten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sonidegib wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 kann die Plasmakonzentration von Sonidegib signifikant erhöhen oder vermindern.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor der Markteinführung folgendes mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren:

- Den nationalen Teil des Briefes für Angehörige der Gesundheitsberufe bezüglich Sicherheitshinweise (Direct Healthcare Professional Communication (DHPC))
- Methodik zur Erhebung von Daten zur Anwendung von Odomzo und zur Einhaltung des Schwangerschafts-Pharmakovigilanzprogramms und dessen Effektivität
- Format und Inhalt der Materialien für den Arzt und für den Patienten

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens (fällig am 30.10.2017) folgende Maßnahmen ab:

- Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt den finalen klinischen Studienbericht für die Studie CLDE225A2201, einschließlich einer aktualisierten Analyse der Behandlungsergebnisse bei aggressiven im Vergleich zu nicht-aggressiven histologischen Subtypen.