

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sonidegib (Odomzo[®])

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schema des inaktivierten Hh-Signaltransduktionswegs.	9
Abbildung 2-2: Schema des aktivierten Hh-Signaltransduktionswegs.	10
Abbildung 2-3: Struktur Sonidegib - eigene Darstellung.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aBCC	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (advanced Basal Cell Carcinoma)
ACS	American Cancer Society
AIHW	Australian Institute of Health and Welfare
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BSC	Best Supportive Care
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gli	Glioma-assoziiertes Onkogen
GliR	Glioma-assoziiertes Onkogen Repressor
Hh	Hedgehog
IGF-2	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 2 (Insulin-like Growth Factor 2)
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced Basal Cell Carcinoma)
mBCC	Metastasierendes Basalzellkarzinom (metastatic Basal Cell Carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OP	Operation
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PK	Pharmakokinetik
PRR	Partielle Ansprechrage (Partial Response Rate)
PTCH	Patched Homolog 1
PZN	Pharmazentralnummer
RT	Strahlentherapie (radiotherapy)
Smo	Smoothened
SuFu	Suppressor of Fused

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13584445	EU/1/15/1030/002	200 mg	30 Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zusammenfassung

Sonidegib (Odomzo[®]) ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC), die für eine kurative Operation (OP) oder eine Strahlentherapie (radiotherapy, RT) nicht in Frage kommen.

Das Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) ist die weltweit am häufigsten vorkommende Krebserkrankung bei Kaukasiern und macht rund 80 % aller hellen Hauttumore aus (ACS 2016; AIHW 2016; Alter 2015; Archontaki 2009; Berking 2014; DKG 2012; NCCN 2016; Rogers 2010; Rubin 2005; Samarasinghe 2011). Das BCC ist charakterisiert durch abnormale, unkontrolliert wachsende Läsionen, die sich aus der basalen Schichten der Epidermis und der Haarfollikel entwickeln können (Alter 2015; DKG 2012). BCC sind in der Regel langsam wachsende, wenig in das umliegende Gewebe infiltrierende Tumore und weisen bei früher Behandlung eine gute Prognose mit hoher Heilungschance auf (Alter 2015; Archontaki 2009; Skin Cancer Foundation 2017; Tüzün 2011; Wengler 1990). Metastasierende (mBCC) und laBCC werden zusammen als fortgeschrittene BCC (advanced BCC, aBCC) bezeichnet. Fortgeschrittene BCC weisen eine deutlich schlechtere Prognose als BCC auf. laBCC lassen sich nicht mehr mithilfe eines operativen Eingriffs oder einer RT behandeln (NCCN 2016; Newlands 2016). Solche nicht mehr konventionell behandelbare Tumore stellen eine große Herausforderung für Ärzte dar und es besteht daher ein erheblicher Bedarf für neue Therapieoptionen bei betroffenen Patienten (siehe Modul 3 Abschnitt 2.2). Der Hedgehog (Hh)-Signaltransduktionsweg nimmt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von BCC ein (Epstein 2008; Lacouture 2016; Macha 2013; Scales 2009; Sekulic 2013; Stang 2007; Vries 2012; Wengler 1990) und eignet sich als zielgerichteter Therapieansatz bei der Behandlung des BCC (Epstein 2008; Kaufmann 1998; Scales 2009).

Sonidegib ist ein selektiver Antagonist des Hh-Signaltransduktionswegs, der die pathologisch aktivierte Signaltransduktion in den Zellkern unterbindet (EMA 2015b; Kish 2016). Sonidegib ist neben Vismodegib die zweite zugelassene zielgerichtete Therapie für die Behandlung des laBCC (FDA 2015). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sonidegib wird durch Daten aus der Studie CLDE225A2201 (BOLT) untermauert.

Der im vorliegenden Dossier gezeigte historische indirekte Vergleich der Langzeit-Ergebnisse der Sonidegib-Studie BOLT mit der Vismodegib-Studie ERIVANCE zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Sonidegib gegenüber Vismodegib beim Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie einen statistisch nicht signifikanten numerischen Vorteil der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR). Darüber hinaus zeigt der Vergleich ein signifikant verbessertes Nebenwirkungsprofil von Sonidegib gegenüber Vismodegib (siehe Modul 4 Abschnitt 3). Sonidegib bietet aufgrund seines differenzierten pharmakokinetischen Profils zudem eine größere Flexibilität in der Behandlung des laBCC. Insgesamt stellt Sonidegib somit eine neue, verbesserte Therapieoption für Patienten mit laBCC dar.

Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC)

Das BCC ist die weltweit häufigste Krebserkrankung bei Kaukasiern und macht rund 80 % aller hellen Hauttumore aus (ACS 2016; AIHW 2016; Alter 2015; Archontaki 2009; Berking 2014; DKG 2012; NCCN 2016; Rogers 2010; Rubin 2005; Samarasinghe 2011). Wegen der sehr niedrigen Metastasierungsrate und der in der Regel guten Prognose für betroffene Patienten wird das BCC in der Literatur häufig als semimaligner Tumor bezeichnet (Goldenberg 2016). Trotzdem kann das BCC von der Haut in benachbartes Gewebe wachsen und dort Muskeln, Knochen und Knorpelgewebe zerstören. BCC wachsen langsam und treten durchschnittlich im Alter von 60 Jahren mit einer höheren Inzidenz bei Männern als bei Frauen auf (Wu 2013). Beim BCC sind größtenteils sonnenexponierte Körperstellen betroffen (DKG 2012; Rubin 2005). Das BCC kann sich aus Zellen der Haarfollikel, epidermalen Stammzellen der äußeren Haarwurzelscheide (DKG 2012) sowie interfollikulären epidermalen Zellen entwickeln (Alter 2015). Bei der Entstehung von BCC nimmt der Hh-Signaltransduktionsweg eine Schlüsselrolle ein. Unbehandelt wächst das BCC lokal auch in tiefer liegendes Gewebe. Im fortgeschrittenen Stadium des laBCC können lebenswichtige Strukturen angegriffen oder zerstört werden (Amin 2010; Lewis 2007; Long 1993; So 2010; Varga 2011; Walling 2004). Die Progression des laBCC ist erreicht, wenn eine OP oder RT nicht mehr möglich oder kontraindiziert ist (Roche Pharma AG 2017). Kontraindikationen für eine OP und / oder RT können durch die Größe oder Lokalisation des BCC, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten entstehen, oder wenn eine Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven oder Gefäße besteht bzw. die Behandlung zu schweren Entstellungen führen würde (Cowey 2013).

Beim BCC sind mittels konventioneller Therapie initiale Erfolgsraten in der Behandlung von bis zu 95 % möglich (Alter 2015), allerdings kommt es bei bis zu 50 % aller behandelten Patienten innerhalb von fünf Jahren zu Rezidiven (ACS 2016; Kauvar 2015; Lanoue 2016; Mosterd 2009).

Bei früher Diagnose ist das BCC fast immer durch OP und / oder RT kurativ behandelbar. Bei nicht-infiltrativen, oberflächlichen BCC sind Alternativen wie die photodynamische Therapie oder topische Arzneimittel (z. B. Imiquimod-, 5-Fluorouracil-Creme) angezeigt (ACS 2016; Alter 2015; Berking 2014; DKG 2012; Lanoue 2016; Lear 2014; Scales 2009).

Bei der Indikation von Sonidegib (Odomzo®) für erwachsene Patienten mit laBCC ist weder eine OP noch eine RT indiziert. Diese Patienten wurden in der Vergangenheit entweder palliativ oder unspezifisch mit Cisplatin alleine bzw. in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika behandelt (Peris 2015). Die Gruppe der Hh-Inhibitoren stellt eine neuartige zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit laBCC dar, die für eine kurative OP oder RT nicht in Frage kommen.

Der Hedgehog-Signaltransduktionsweg (Hh-Signaltransduktionsweg)

Der Hh-Signaltransduktionsweg nimmt eine Schlüsselrolle bei der Embryonalentwicklung ein und steuert die Morphogenese. Bei adulten Organismen ist der Hh-Signaltransduktionsweg in einigen wenigen Zellen aktiv (Scales 2009); dies betrifft beispielsweise Stammzellen bei der Regulation der Zellteilung oder Haarfollikel und Hautzellen im Rahmen der Zellerhaltung (Chiang 1999; Epstein 2008; Undén 1997). Benannt ist der Signaltransduktionsweg nach dem Liganden Hh, von dem drei unterschiedliche Varianten beim Säugetier bekannt sind: Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog und Desert Hedgehog (Ingham 2001). Hh ist der Ligand des Transmembranrezeptors Patched Homolog 1 (PTCH) (Marigo 1996; Stone 1996). Im ungebundenen Zustand unterdrückt PTCH die Fusion des Endosoms, welches den G-Proteingekoppelten Rezeptor Smoothed (Smo) enthält, mit der Zellmembran und unterdrückt somit die Aktivierung des Smo-Rezeptors (Chen 1996; Incardona 2000; Murone 1999; Taipale 2002). In der Folge kommt es durch das Protein Suppressor of Fused (SuFu) zur Inhibition der Familie der Glioma-assoziierten Onkogene (Gli) (Arendsdorf 2016; Pearse, R V 2nd 1999; Stone 1999). Gli wird in der Folge durch Proteasomen zum Repressor GliR umgewandelt und unterdrückt im Zellkern die Expression der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs (Caro 2010; Hui 2011; Pak 2016) (Abbildung 2-1).

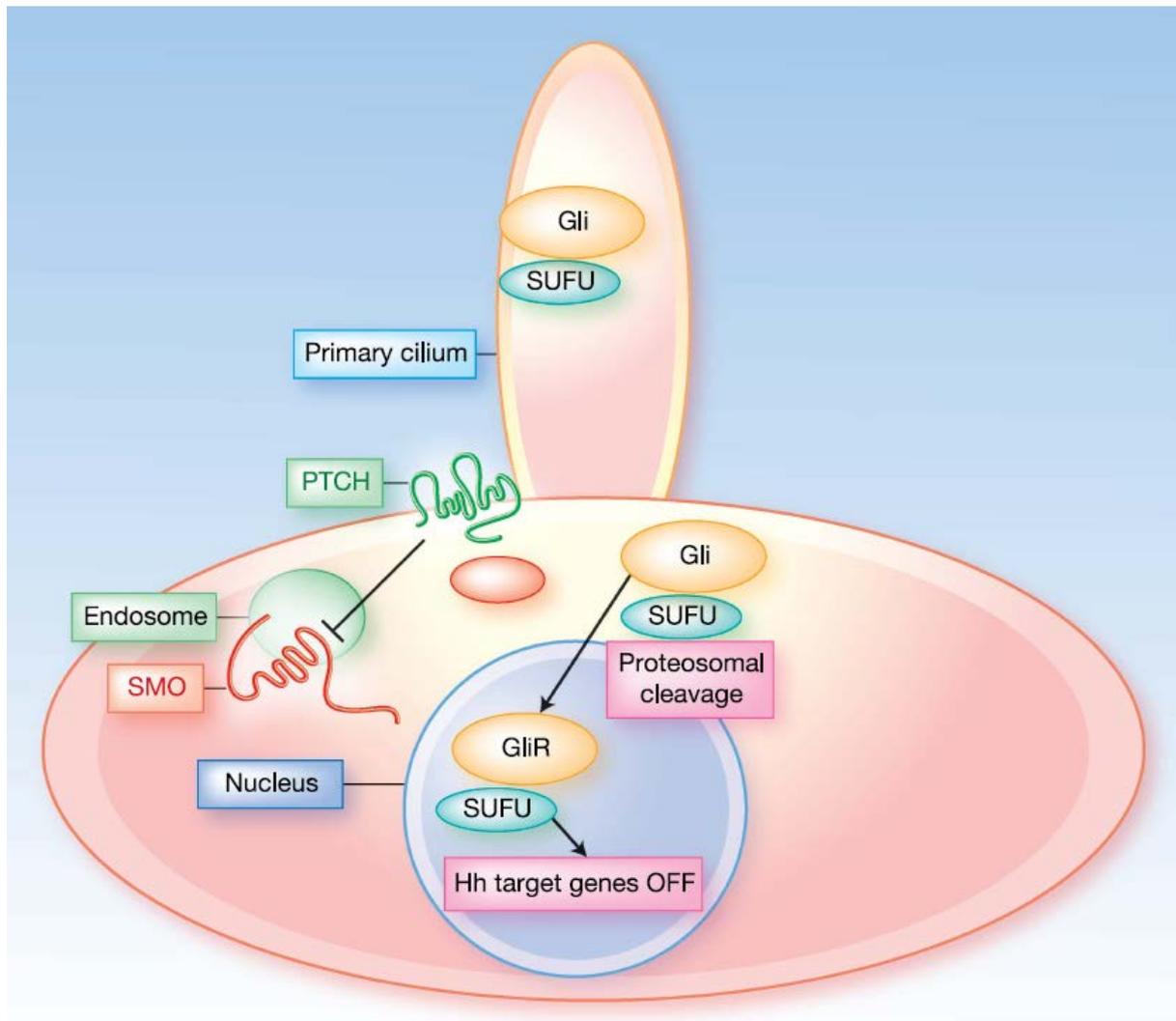


Abbildung 2-1: Schema des inaktivierten Hh-Signaltransduktionswegs.

Hh: Hedgehog; Gli: Glioma-assoziiertes Onkogen; GliR: Glioma-assoziiertes Onkogen Repressor; PTCH: Patched Homolog 1; Smo: Smoothened; SuFu: Suppressor of Fused.

Quelle: Caro 2010

Bindet Hh an PTCH, so wird Smo nicht weiter inhibiert und inaktiviert SuFu. Gli wird freigesetzt und aktiviert im Zellkern die Expression der Zielgene des Hh-Signaltransduktionswegs, u. a. den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) und PTCH. Diese Proteine spielen eine Schlüsselrolle bei der Zellproliferation und dem Zellüberleben (Caro 2010; Pak 2016) (Abbildung 2-2).

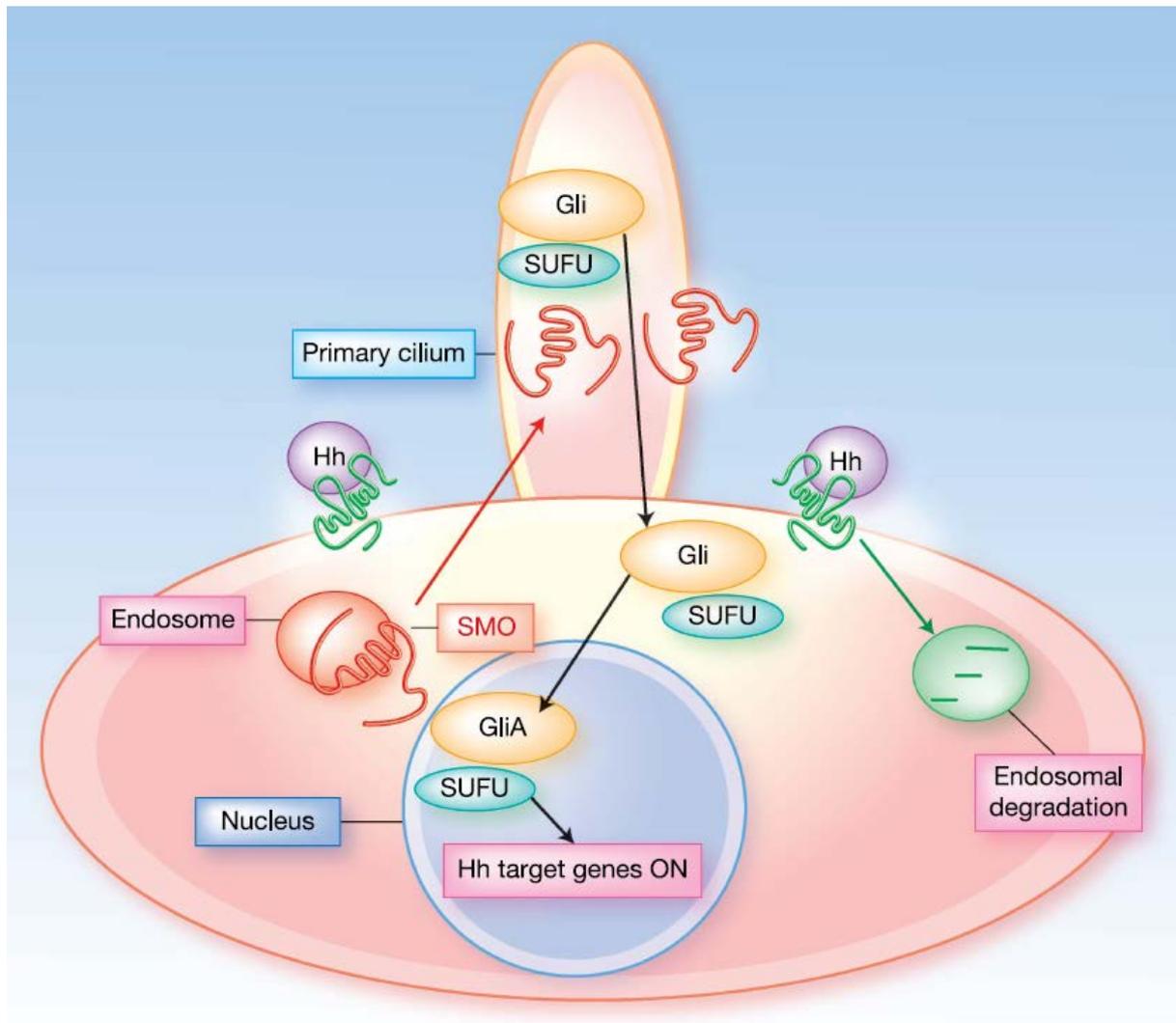


Abbildung 2-2: Schema des aktivierten Hh-Signaltransduktionswegs.

Hh: Hedgehog; Gli: Glioma-assoziiertes Onkogen; GliR: Glioma-assoziiertes Onkogen Repressor; Smo: Smoothened; SuFu: Suppressor of Fused.

Quelle: Caro 2010

Der Hedgehog-Signaltransduktionsweg beim Basalzellkarzinom

Kommt es, z. B. aufgrund von Mutationen oder epigenetischen Faktoren, zu einer permanenten, pathologischen Aktivierung des Hh-Signaltransduktionswegs, so trägt dies zu einer unkontrollierten Zellproliferation bei, die zur Entstehung eines Tumors führen kann (Pak 2016). Eine solche dauerhafte Aktivierung kann Liganden-abhängig, also durch eine Überproduktion des Hh-Moleküls, oder Liganden-unabhängig ausgelöst werden. Liganden-unabhängige Aktivierungen des Hh-Signaltransduktionswegs beinhalten Mutationen, die z. B. eine Inaktivierung des PTCH-Rezeptors (loss of function) und / oder eine dauerhafte Aktivierung des Smo-Rezeptors (gain of function) auslösen (Abidi 2014).

Die Art der Mutation ist bei der Entwicklung von zielgerichteten Therapien von entscheidender Bedeutung. So ist der Hh-Signaltransduktionsweg an der Entwicklung vieler verschiedener Tumoren beteiligt (Pak 2016). Eine Überproduktion des Hh-Signalproteins konnte z. B. bei Ovarial-, Kolorektal- und Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden. Beim BCC konnten kürzlich Liganden-unabhängige loss-of-function Mutationen des PTCH nachgewiesen werden, die bei rund 90 % aller BCC auftreten (Cucchi 2012; Kasper 2012; Lanoue 2016; Mohan 2014; Silapunt 2016). Bei Patienten mit pathologisch aktiviertem Hh-Signaltransduktionsweg stellt eine Regulation dieses Signaltransduktionswegs somit einen neuen, zielgerichteten Therapieansatz dar.

Wirkmechanismus von Sonidegib

Sonidegib ist ein niedermolekularer Wirkstoff (Abbildung 2-3) und neben Vismodegib die zweite zugelassene zielgerichtete Therapie für die Behandlung des laBCC (EMA 2013b, 2015c; FDA 2015). Die empfohlene Dosis von Sonidegib ist einmal täglich 200 mg oral (Sun Pharmaceuticals 2018). Die Dosis sollte jeden Tag zur selben Zeit mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden. Sonidegib wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Nach einer einzelnen oralen Einnahme wird die maximal verfügbare Plasmakonzentration zwei bis vier Stunden nach Einnahme erreicht (Wahid 2016). Der Steady-State Plasmaspiegel bei Patienten stellt sich nach ca. vier Monaten ein. Sonidegib wird vorwiegend über den hepatischen Weg ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit von Sonidegib liegt bei kontinuierlicher oraler Mehrfachgabe bei 28 Tagen (Kish 2016; Wahid 2016). Die Pharmakokinetik (PK) von Sonidegib verläuft linear (EMA 2015b; Shimizu 2015).

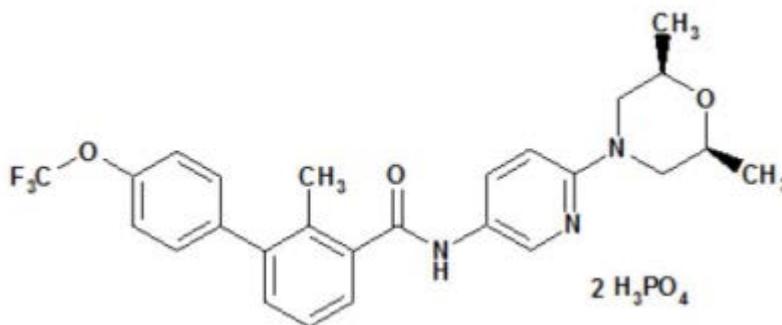


Abbildung 2-3: Struktur Sonidegib - eigene Darstellung.

Quelle: Sun Pharmaceuticals 2017

Aufgrund der Pathogenese des laBCC sind die Therapieoptionen begrenzt. Sonidegib ist ein selektiver Antagonist des Smo-Rezeptors, der an aktivierte Smo-Rezeptoren bindet und sie dadurch inaktiviert. In der Folge wird die pathologisch aktivierte Signaltransduktion in den

Zellkern unterbrochen. Durch die Inhibierung des Hh-Signaltransduktionswegs kommt es zu einem verminderten Tumorwachstum (Mohan 2014).

Bislang steht mit dem Wirkstoff Vismodegib nur eine weitere zielgerichtete medikamentöse Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative OP oder RT nicht in Frage kommen, zur Verfügung. Den positiven therapeutischen Effekten von Vismodegib steht allerdings ein belastendes Nebenwirkungsprofil gegenüber (G-BA 2017). Der Entwicklung weiterer zielgerichteter Therapieoptionen bei diesen Patienten ist somit eine hohe Bedeutung beizumessen.

Klinische Effektivität

Der im vorliegenden Dossier gezeigte historische indirekte Vergleich der Langzeit-Ergebnisse der Sonidegib-Studie BOLT mit der Vismodegib-Studie ERIVANCE zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Sonidegib gegenüber Vismodegib beim Gesamtüberleben, sowie einen statistisch nicht signifikanten numerischen Vorteil bei der objektiven Ansprechrates des Tumors. Darüber hinaus zeigt der Vergleich ein signifikant verbessertes Nebenwirkungsprofil von Sonidegib gegenüber Vismodegib (siehe auch Modul 4 Abschnitt 3). Sonidegib besitzt außerdem eine differenzierte Pharmakokinetik und hieraus resultierend eine flexiblere Steuerbarkeit der Therapie im Vergleich zu Vismodegib.

Insgesamt stellt Sonidegib somit eine neue, verbesserte Therapieoption für Patienten mit laBCC dar.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nach derzeitigem Stand ist neben Sonidegib nur der Wirkstoff Vismodegib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen, durch die EMA zugelassen (EMA 2013b; FDA 2015; Roche Pharma AG 2017). Vismodegib wird in Deutschland unter dem Namen Erivedge® vermarktet und ist der erste zugelassene Inhibitor der Klasse der Hh-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren. Außer Vismodegib gibt es keine kurative Behandlungsalternative für Patienten mit laBCC. Neben Vismodegib können die Patienten derzeit nur auf eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zurückgreifen (G-BA 2017). Vismodegib entfaltet seine Wirkung analog zu Sonidegib durch die Inhibition des Smo-Rezeptors und ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem mBCC und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (EMA 2013a; Roche Pharma AG 2017).

Vismodegib wurde durch den G-BA in zwei Nutzenbewertungsverfahren untersucht (Vorgangsnummern 2013-08-15-D-069 und 2016-02-15-D-213). Im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 wurde für erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) festgestellt (G-BA 2016).

Sonidegib und Vismodegib sind beide oral verfügbare Smo-Inhibitoren. Sie gehören derselben Wirkstoffklasse an, haben einen identischen Wirkmechanismus und eine identische Anwendungsart (EMA 2013a, 2015a). Im Gegensatz zu Sonidegib, welches die maximal verfügbare Plasmakonzentration nach zwei bis vier Stunden erreicht, kommt Vismodegib erst nach 48 Stunden auf die maximale Plasmakonzentration (LoRusso 2011). Bei kontinuierlicher, oraler Mehrfachgabe liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Vismodegib bei vier Tagen, bei einer oralen Einmalgabe bei 12 Tagen, im Vergleich zu Sonidegib mit 28 Tagen (Wahid 2016). Die Kinetik von Vismodegib verläuft nicht-linear, während Sonidegib eine lineare Kinetik aufweist (LoRusso 2011). Eine Dosisreduktion von Vismodegib 150 mg ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen (Roche Pharma AG 2017). Im Gegensatz hierzu ist eine Anpassung der Dosierung von Sonidegib auf jeden zweiten Tag laut Fachinformation für Odomzo[®] möglich und kann zur Behandlung starker Nebenwirkungen eingesetzt werden (Sun Pharmaceuticals 2018). Odomzo[®] bietet damit eine flexiblere Steuerbarkeit der Therapie.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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 oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	nein	14.08.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation (Sun Pharmaceuticals 2018) sowie dem European Public Assessment Report (EPAR) von Odomzo[®] (EMA 2015a, 2015b) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Sonidegib wurde auf die Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Abschnitt 2.4) zurückgegriffen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abidi A. 2014. *Hedgehog signaling pathway: a novel target for cancer therapy: vismodegib, a promising therapeutic option in treatment of basal cell carcinomas*. Indian journal of pharmacology 46 (1), S. 3–12.
2. Alter M., Hillen U., Leiter U. et al. 2015. *Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma [Aktuelle Diagnostik und Behandlung des Basalzellkarzinoms]*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG 13 (9), S. 863-74; quiz 875.
3. American Cancer Society (ACS) 2016. *Basal and Squamous Cell Skin Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8818.00.pdf>, abgerufen am: 04.10.2017.
4. Amin S. H., Tibes R., Kim J.-E. et al. 2010. *Hedgehog antagonist GDC-0449 is effective in the treatment of advanced basal cell carcinoma*. The Laryngoscope 120 (12), S. 2456–2459.
5. Archontaki M., Stavrianos S. D., Korkolis D. P. et al. 2009. *Giant Basal cell carcinoma: clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature*. Anticancer research 29 (7), S. 2655–2663.
6. Arensdorf A. M., Marada S. und Ogden S. K. 2016. *Smoothened Regulation: A Tale of Two Signals*. Trends in pharmacological sciences 37 (1), S. 62–72.
7. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2016. *Skin cancer in Australia: Cat. no. CAN 96*. Verfügbar unter: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/0368fb8b-10ef-4631-aa14-cb6d55043e4b/18197.pdf.aspx?inline=true>, abgerufen am: 04.10.2017.
8. Berking C., Hauschild, Axel, Kölbl O. et al. 2014. *[Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer] Basalzellkarzinom – Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs: Medizin: Übersichtsarbeit*. Deutsches Ärzteblatt international 111 (22), S. 389–395.

9. Caro I. und Low J. A. 2010. *The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 16 (13), S. 3335–3339.
10. Chen Y. und Struhl G. 1996. *Dual roles for patched in sequestering and transducing Hedgehog*. Cell 87 (3), S. 553–563.
11. Chiang C., Swan R. Z., Grachtchouk M. et al. 1999. *Essential Role for Sonic hedgehog during Hair Follicle Morphogenesis*. Developmental Biology 205 (1), S. 1–9.
12. Cowey C. L. 2013. *Targeted therapy for advanced Basal-cell carcinoma: vismodegib and beyond*. Dermatology and therapy 3 (1), S. 17–31.
13. Cucchi D., Occhione M. A., Gulino A. et al. 2012. *Hedgehog signaling pathway and its targets for treatment in basal cell carcinoma*. Journal of experimental pharmacology 4, S. 173–185.
14. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) et al. 2012. *Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012) - aktueller Stand: 12/2013: Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom_2013-verlaengert.pdf, abgerufen am: 04.10.2017.
15. Epstein E. H. 2008. *Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog*. Nature reviews. Cancer 8 (10), S. 743–754.
16. European Medicines Agency (EMA) 2013a. *Assessment Report Erivedge®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf, abgerufen am: 30.08.017.
17. European Medicines Agency (EMA) 2013b. *Erivedge (vismodegib) Authorization details: Publication details*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 25.10.2017.
18. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment Report Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002839/WC500192972.pdf, abgerufen am: 25.10.2017.
19. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *EPAR: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Odomzo®*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 27.07.2017.
20. European Medicines Agency (EMA) 2015c. *Odomzo (sonidegib) Authorization details: Publication details*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002839/human_med_001897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, abgerufen am: 25.10.2017.

21. Food and Drug Administration (FDA) 2015. *FDA approves new treatment for most common form of advanced skin cancer: FDA News Release*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm455862.htm>, abgerufen am: 08.10.2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 24.07.2017.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-154*. Data on file.
24. Goldenberg G., Karagiannis T., Palmer J. B. et al. 2016. *Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study*. Journal of the American Academy of Dermatology 75 (5), S. 957-966.e2.
25. Hui C.-C. und Angers S. 2011. *Gli proteins in development and disease*. Annual review of cell and developmental biology 27, S. 513–537.
26. Incardona J. P., Lee J. H., Robertson C. P. et al. 2000. *Receptor-mediated endocytosis of soluble and membrane-tethered Sonic hedgehog by Patched-1*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97 (22), S. 12044–12049.
27. Ingham P. W. und McMahon A. P. 2001. *Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles*. Genes & development 15 (23), S. 3059–3087.
28. Kasper M., Jaks V., Hohl D. et al. 2012. *Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies*. The Journal of clinical investigation 122 (2), S. 455–463.
29. Kaufmann R. 1998. *Management of Epithelial Dermatologic Neoplasia*. Oncology Research and Treatment 21 (1), S. 36–43.
30. Kauvar A. N. B., Cronin T., JR., Roenigk R. et al. 2015. *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods*. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.] 41 (5), S. 550–571.
31. Kish T. und Corry L. 2016. *Sonidegib (Odomzo) for the Systemic Treatment of Adults With Recurrent, Locally Advanced Basal Cell Skin Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849341/>, abgerufen am: 25.10.2017.
32. Lacouture M. E., Dreno B., Ascierto P. A. et al. 2016. *Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*. The oncologist 21 (10), S. 1218–1229.

33. Lanoue J. und Goldenberg G. 2016. *Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies*. The Journal of clinical and aesthetic dermatology 9 (5), S. 26–36.
34. Lear J. T., Corner C., Dziwulski P. et al. 2014. *Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective*. British journal of cancer 111 (8), S. 1476–1481.
35. Lewis K. G. und Weinstock M. A. 2007. *Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000*. The Journal of investigative dermatology 127 (10), S. 2323–2327.
36. Long S. D., Kuhn M. J. und Wynstra J. H. 1993. *Intracranial extension of basal cell carcinoma of the scalp*. Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society 17 (6), S. 469–471.
37. LoRusso P. M., Rudin C. M., Reddy J. C. et al. 2011. *Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 17 (8), S. 2502–2511.
38. Macha M. A., Batra S. K. und Ganti A. K. 2013. *Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma*. Cancer management and research 5, S. 197–203.
39. Marigo V., Davey R. A., Zuo Y. et al. 1996. *Biochemical evidence that patched is the Hedgehog receptor*. Nature 384 (6605), S. 176–179.
40. Mohan S. V. und Chang A. L. S. 2014. *Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations*. Current dermatology reports 3 (eCollection), S. 40–45.
41. Mosterd K., Arits A. H. M. M., Thissen M. R. T. et al. 2009. *Histology-based Treatment of Basal Cell Carcinoma*. Acta dermato-venereologica 89 (5), S. 454–458.
42. Murone M., Rosenthal A. und de Sauvage, F J 1999. *Sonic hedgehog signaling by the patched-smoothed receptor complex*. Current biology : CB 9 (2), S. 76–84.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Basal Cell Skin Cancer - Version 1.2017*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf, abgerufen am: 29.08.2017.
44. Newlands C., Currie R., Memon A. et al. 2016. *Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. The Journal of laryngology and otology 130 (S2), S. S125-S132.
45. Pak E. und Segal R. A. 2016. *Hedgehog Signal Transduction: Key Players, Oncogenic Drivers, and Cancer Therapy*. Developmental cell 38 (4), S. 333–344.
46. Pearse, R V 2nd, Collier L. S., Scott M. P. et al. 1999. *Vertebrate homologs of Drosophila suppressor of fused interact with the gli family of transcriptional regulators*. Developmental Biology 212 (2), S. 323–336.

47. Peris K., Licitra L., Ascierto P. A. et al. 2015. *Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus*. Verfügbar unter: <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fon.14.281>, abgerufen am: 25.10.2017.
48. Roche Pharma AG 2017. *Fachinformation Erivedge®: Stand April 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 24.07.2017.
49. Rogers H. W., Weinstock M. A., Harris A. R. et al. 2010. *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. Archives of dermatology 146 (3), S. 283–287.
50. Rubin A. I., Chen E. H. und Ratner D. 2005. *Basal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 353 (21), S. 2262–2269.
51. Samarasinghe V., Madan V. und Lear J. T. 2011. *Focus on Basal cell carcinoma*. Journal of skin cancer 2011 (Article ID 328615), S. 1–5.
52. Scales S. J. und de Sauvage F. J. 2009. *Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy*. Trends in pharmacological sciences 30 (6), S. 303–312.
53. Sekulic A., Mangold A. R., Northfelt D. W. et al. 2013. *Advanced basal cell carcinoma of the skin: targeting the hedgehog pathway*. Current opinion in oncology 25 (3), S. 218–223.
54. Shimizu Y., Ishii T., Ogawa K. et al. 2015. *Biochemical characterization of smoothed receptor antagonists by binding kinetics against drug-resistant mutant*. European journal of pharmacology 764, S. 220–227.
55. Silapunt S., Chen L. und Migden M. R. 2016. *Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness*. Therapeutic advances in medical oncology 8 (5), S. 375–382.
56. Skin Cancer Foundation 2017. *Basal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/basal-cell-carcinoma>, abgerufen am: 29.08.2017.
57. So P.-L., Tang J. Y. und Epstein E. H. 2010. *Novel investigational drugs for basal cell carcinoma*. Expert opinion on investigational drugs 19 (9), S. 1099–1112.
58. Stang A., Ziegler S., Buchner U. et al. 2007. *Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany: a patient- vs. diagnosis-based incidence approach*. International journal of dermatology 46 (6), S. 564–570.
59. Stone D. M., Hynes M., Armanini M. et al. 1996. *The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog*. Nature 384 (6605), S. 129–134.
60. Stone D. M., Murone M., Luoh S. et al. 1999. *Characterization of the human suppressor of fused, a negative regulator of the zinc-finger transcription factor Gli*. Journal of cell science 112 (Pt 23), S. 4437–4448.

61. Sun Pharmaceuticals 2017. *Struktur Sonidegib - eigene Darstellung*. Data on file.
62. Sun Pharmaceuticals 2018. *Fachinformation Odomzo® 200 mg Hartkapseln*. Data on file.
63. Taipale J., Cooper M. K., Maiti T. et al. 2002. *Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothened*. *Nature* 418 (6900), S. 892–897.
64. Tüzün Y., Kutlubay Z., Engin B. et al. 2011. *Skin Cancer Overview: Chapter 3 Basal Cell Carcinoma*. Dr. Yaguang Xi (Ed.). InTech.
65. Undén A. B., Zaphiropoulos P. G., Bruce K. et al. 1997. *Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma*. *Cancer research* 57 (12), S. 2336–2340.
66. Varga E., Korom I., Raskó Z. et al. 2011. *Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century*. *Journal of skin cancer* 2011 (Article ID 392151), S. 1–4.
67. Vries E. de, Micallef R., Brewster D. H. et al. 2012. *Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions*. *Archives of dermatology* 148 (3), S. 347–354.
68. Wahid M., Jawed A., Mandal R. K. et al. 2016. *Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas*. *Critical reviews in oncology/hematology* 98, S. 235–241.
69. Walling H. W., Fosko S. W., Geraminejad P. A. et al. 2004. *Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management*. *Cancer metastasis reviews* 23 (3-4), S. 389–402.
70. Wengler U. und Siegfried W. 1990. *Metastasiertes Basaliom [Metastatic basal cell carcinoma]*. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 115 (11), S. 418–421.
71. Wu S., Han J., Li W.-Q. et al. 2013. *Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men*. *American journal of epidemiology* 178 (6), S. 890–897.