

IQWiG-Berichte – Nr. 624

**Sonidegib
(Basalzellkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-10
Version: 1.0
Stand: 09.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonidegib (Basalzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-10

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard F. Schlenk, NCT Trial Center, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Elena Bardach
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Sonidegib, Karzinom – Basalzell, Nutzenbewertung, NCT01327053, NCT00833417, NCT01367665

Keywords: Sonidegib, Carcinoma – Basal Cell, Benefit Assessment, NCT01327053, NCT00833417, NCT01367665

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Informationsbeschaffung	6
2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	7
2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	10
2.4 Ergebnisse	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	13
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	19
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	19
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten.....	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

5 Literatur	30
Anhang A – Charakteristika der Studien BOLT, ERIVANCE und STEVIE	34
Anhang B – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien BOLT, ERIVANCE und STEVIE	38
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sonidegib	3
Tabelle 3: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sonidegib	6
Tabelle 5: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 6: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	27
Tabelle 9: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib.....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib.....	36
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib	37
Tabelle 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus relevanten Studien zu Sonidegib und Vismodegib (Ereignisanteile)	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hh	Hedgehog
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
laBCC	Locally advanced Basal Cell Carcinoma (lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
mBCC	Metastatic Basal Cell Carcinoma (metastasiertes Basalzellkarzinom)
pEAS	Primary Efficacy evaluable Set
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sonidegib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.02.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sonidegib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sonidegib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	Vismodegib oder Best supportive Care ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU wählt in seinem Dossier Vismodegib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Vom pU eingeschlossene Studien

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) vor. Da es nach Angaben des pU keine relevanten RCTs gibt, in denen Sonidegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder einer anderen Therapie verglichen wird, vergleicht er einzelne Arme verschiedener Studien ohne Adjustierung durch einen Brückenkomparator.

Aufseiten von Sonidegib legt der pU die RCT BOLT vor. In dieser Studie wurden 2 Dosierungen von Sonidegib miteinander verglichen (200 mg/Tag vs. 800 mg/Tag). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC, für die eine kurative Operation, eine Strahlentherapie oder andere lokale Therapien nicht infrage kamen, oder mit metastasiertem BCC (mBCC). Da Sonidegib in einer Dosierung von 200 mg/Tag zugelassen ist, betrachtet der pU in seinem Dossier ausschließlich Patientinnen und Patienten mit laBCC aus dem 200-mg-Arm der Studie. Diese Teilpopulation umfasst 66 Patientinnen und Patienten. Die Studie entspricht bezüglich Population, Intervention und Endpunkten den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung.

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib schließt der pU die Studie ERIVANCE ein. Dabei handelt es sich um eine 1-armige Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC. Der pU stellt Ergebnisse für die laBCC-Population dar, die 71 Patientinnen und Patienten umfasst. In der Studie wurde Vismodegib in einer Dosierung von 150 mg/Tag verabreicht. Die Studie ERIVANCE wurde bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib bewertet [3-5]. Sie entspricht bezüglich Population, Intervention und Endpunkten ebenfalls den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung.

Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung des Studienpools wurden bei der Suche in Studienregistern 3 weitere 1-armige Studien zu Vismodegib identifiziert, die aufgrund ihrer Patientenpopulation, Intervention und Endpunkte für die Nutzenbewertung prinzipiell relevant sind (STEVIE [MO25616], SHH4811g [US-EAP], SHH3925g). Der pU schließt die genannten Studien nicht in seine Nutzenbewertung ein. Insbesondere der Ausschluss der Studie STEVIE mit 1119 Patientinnen und Patienten mit laBCC ist nicht sachgerecht. Damit ist der Studienpool des pU unvollständig. Ein Zusatznutzen von Sonidegib ist damit nicht belegt. Dies ist insbesondere auch deshalb von Bedeutung, weil sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben (dem Endpunkt, auf dem der pU seinen Zusatznutzen begründet), aber auch bei anderen patientenrelevanten Endpunkten, durch Berücksichtigung der Studie STEVIE relevant ändern.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die Bewertung des Zusatznutzens seitens des pU gründet sich ausschließlich auf den Vergleich einzelner Arme aus 2 verschiedenen Studien. Die Ergebnisse von Vergleichen einzelner Studienarme sind grundsätzlich sehr unsicher, sodass nur bei Vorliegen großer Effekte Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar sind.

Der pU beschreibt für den Vergleich der Studien BOLT und ERIVANCE statistisch signifikante Unterschiede bei mehreren Endpunkten (Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Muskelspasmen, Gewichtsverlust). Er ignoriert jedoch die Ergebnisse der Studie STEVIE zu Vismodegib. Für diese zeigen sich bei mehreren Endpunkten numerisch kleinere Unterschiede zur Studie BOLT als zwischen den Studien

BOLT und ERIVANCE, sodass bei gemeinsamer Betrachtung beider Vismodegib-Studien möglicherweise kein Vorteil von Sonidegib mehr vorliegt.

Auch bei alleiniger Betrachtung der Studien BOLT und ERIVANCE sind die beobachteten Effekte nicht ausreichend groß, als dass sie nicht ausschließlich durch Verzerrung zustande kommen könnten. Der pU hat somit in seinem Dossier insgesamt keine Daten vorgelegt, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib bei laBCC geeignet sind. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sonidegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC liegen keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib.

Tabelle 3: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	Vismodegib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sonidegib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	Vismodegib oder Best supportive Care ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU wählt in seinem Dossier Vismodegib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sonidegib (Stand zum 15.12.2017)
- bibliografische Recherchen zu Sonidegib (letzte Suche am 17.01.2018)
- Suchen in Studienregistern zu Sonidegib (letzte Suche am 07.12.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.01.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.12.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sonidegib (letzte Suche am 01.03.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2018)

Der pU hat in seiner Informationsbeschaffung keine Studien zum direkten Vergleich von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daher hat er nach weiteren Untersuchungen zu Sonidegib sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert. Die Suche ergab aufseiten von Sonidegib die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BOLT und aufseiten von Vismodegib die 1-armige Studie ERIVANCE.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde ebenfalls keine direkt vergleichende Studie zu Sonidegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Es wurden aber weitere potenziell relevante Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die der pU nicht eingeschlossen hat. Diese werden in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden RCTs vor. Da es nach Angaben des pU keine relevanten RCTs gibt, in denen Sonidegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder einer anderen Therapie verglichen wird, vergleicht er einzelne Arme verschiedener Studien ohne Adjustierung durch einen Brückenkomparator.

Studien zu Sonidegib

Aufseiten von Sonidegib legt der pU die RCT BOLT [6-9] vor. In dieser Studie wurden 2 Dosierungen von Sonidegib miteinander verglichen (200 mg/Tag vs. 800 mg/Tag). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC, für die eine kurative Operation, eine Strahlentherapie oder andere lokale Therapien nicht infrage kamen, sowie Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC). Für letztere ist Sonidegib nicht zugelassen. Da Sonidegib laut Fachinformation in einer Dosierung von 200 mg/Tag verabreicht wird [10], betrachtet der pU in seinem Dossier ausschließlich Patientinnen und Patienten mit laBCC aus dem 200-mg-Arm der Studie. Diese Teilpopulation entspricht prinzipiell den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung und umfasst 66 Patientinnen und Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Dauer des

Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Für die Studie liegen Ergebnisse zu insgesamt 5 Datenschnitten vor, von denen der pU die Ergebnisse der beiden aktuellsten Datenschnitte von Juli 2015 (48 Monate nach Studienbeginn) und Juli 2016 (60 Monate nach Studienbeginn) zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Tabellen zur Charakterisierung der Studie BOLT finden sich in Anhang A.

Vom pU eingeschlossene Studie zu Vismodegib

Der pU schließt für Vismodegib die Studie ERIVANCE ein [11-14]. Dabei handelt es sich um eine 1-armige Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC. Der pU stellt Ergebnisse für die laBCC-Population dar. Diese umfasst 71 Patientinnen und Patienten. In der Studie wurde Vismodegib in einer Dosierung von 150 mg/Tag verabreicht. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation [15].

Primärer Endpunkt war auch hier die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Für diese Studie liegen 6 Datenschnitte vor [5], von denen der pU den letzten Datenschnitt vom 30.05.2013 (51 Monate nach Studienbeginn) zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Die Studie ERIVANCE wurde bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib bewertet [3-5]. Sie entspricht bezüglich Population, Intervention und Endpunkten ebenfalls den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabellen zur Charakterisierung der Studie ERIVANCE finden sich in Anhang A.

Weitere relevante Studien, die der pU nicht eingeschlossen hat

Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung des Studienpools wurden bei der Suche in Studienregistern 3 weitere 1-armige Studien zu Vismodegib identifiziert, die aufgrund ihrer Patientenpopulation, Intervention und Endpunkte für die Nutzenbewertung prinzipiell relevant sind. Es handelt sich um die Studien STEVIE (MO25616) [16,17], SHH4811g (US-EAP) [14,18] und SHH3925g [19]. Diese Studien wurden bereits in den Nutzenbewertungen zu Vismodegib bei Patientinnen und Patienten mit laBCC als relevant eingestuft [3,4].

Die Studien STEVIE und SHH4811g waren 1-armige Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC und mBCC, die täglich 150 mg Vismodegib erhielten. In der Studie STEVIE wurden unter anderem das Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE erhoben, in der Studie SHH4811g objektive Ansprechraten und Nebenwirkungen. In der Studie STEVIE gingen 1119 Patientinnen und Patienten mit laBCC in die Auswertung ein [16]. In die Studie SHH4811g wurden 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen [14]. Die Studie SHH3925g umfasste lediglich 2 Personen mit laBCC [5]. Aufgrund der Patientenzahlen wird deutlich, dass insbesondere die

Studie STEVIE in einem Vergleich einzelner Studienarme das Ergebnis des Vergleichs maßgeblich beeinflussen kann. Das Ergebnis der Bewertung des pU kann daher aufgrund des Fehlens der Studie STEVIE in hohem Maße verzerrt sein (siehe Abschnitt 2.3.3). Das Fehlen der beiden kleineren Studien ist vor diesem Hintergrund weniger bedeutsam.

Der pU nennt in Modul 4A seines Dossiers zwar die Studie STEVIE, aber lediglich in Abschnitt 4.5.2 (Begründung zur Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen), nicht jedoch unter den eingeschlossenen Studien. Damit ist der Studienpool des pU unvollständig. Ein Zusatznutzen von Sonidegib ist schon aus diesem Grund nicht belegt. Dies ist insbesondere auch deshalb von Bedeutung, weil sich die Ergebnisse beim Gesamtüberleben (dem Endpunkt, auf dem der pU seinen Zusatznutzen begründet), aber auch bei anderen patientenrelevanten Endpunkten, durch Berücksichtigung der Studie STEVIE relevant ändern (siehe unten).

Der pU schließt die Studie STEVIE mit der Begründung aus, die Studien STEVIE und BOLT seien bezüglich der Datenschnitte weniger kompatibel als ERIVANCE und BOLT. Dies ist mit Blick auf die Datenschnitte nicht nachvollziehbar. Der pU zieht für seinen Vergleich bei der Studie BOLT die Datenschnitte zum Monat 48 und 60 nach Studienbeginn heran, bei der Studie ERIVANCE den Datenschnitt zu Monat 51 nach Studienbeginn. Referenz ist jeweils der Beginn des Einschlusses der Patientinnen und Patienten. Der pU beschreibt jedoch nicht, warum die verwendeten Datenschnitte der Studien BOLT und ERIVANCE ausreichend ähnlich sind, jene von BOLT und STEVIE aber nicht. Der aktuellen Publikation zur Studie STEVIE von 2017 ist zu entnehmen, dass der dort gezeigte Datenschnitt vom 16.03.2015 etwa 45 Monate nach Beginn der Patientenrekrutierung (Juni 2011) stattfand [16].

Die Zeit von Studienbeginn bis zum Datenschnitt ist keine geeignete Kenngröße zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studien. Relevanter für die Vergleichbarkeit der Studien ist ein Vergleich der Beobachtungsdauern, insbesondere da der pU für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte keine Ereigniszeitanalysen, sondern relative Risiken darstellt. Ein Vergleich der Beobachtungszeiten zum Gesamtüberleben der Studien BOLT und ERIVANCE zeigt, dass diese stark voneinander abweichen. Sie betrug in der Studie BOLT im Median 21,63 Monate ([Minimum; Maximum]: [0,3; 57,8]) und in der Studie ERIVANCE 39,1 Monate (Minimum und Maximum nicht angegeben) [13]. In der Publikation zur Studie STEVIE wird eine mediane Follow-up-Zeit von 17,9 Monaten angegeben, wobei unklar ist, ob sich dabei um die Gesamtbeobachtungsdauer des Gesamtüberlebens handelt [16]. Eine Diskussion zu den Beobachtungsdauern in den eingeschlossenen Studien findet sich im Dossier des pU nicht.

Insgesamt ist die Studie STEVIE der Studie ERIVANCE bezüglich der Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung gleichzustellen. Daher werden die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie gemeinsam mit jenen für BOLT und ERIVANCE in Anhang A und die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte, die in allen 3 Studien erhoben wurden, in Anhang B dargestellt. Es zeigt sich, dass die Ereignisanteile bei

patientenrelevanten Endpunkten der Studie STEVIE näher an jenen der Studie BOLT liegen als die der Studie ERIVANCE und die Effekte aus dem Vergleich von BOLT und ERIVANCE damit relativieren.

2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vergleich einzelner Studienarme

Die Bewertung des Zusatznutzens seitens des pU gründet sich ausschließlich auf den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Er zieht hierzu den 200-mg-Arm der Studie BOLT und den einzigen Arm der Studie ERIVANCE heran. Die Ergebnisse von Vergleichen einzelner Studienarme sind grundsätzlich sehr unsicher, sodass nur bei Vorliegen großer Effekte Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1).

Der pU stellt für die Studie BOLT die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen des Tumors, Symptome (erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Erhoben mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und SF-36) und UE dar. Einen Vergleich mit der Studie ERIVANCE führt der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates sowie UE durch. Der pU beschreibt für den Vergleich der Studien BOLT und ERIVANCE statistisch signifikante Unterschiede bei mehreren Endpunkten (Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs], Muskelspasmen, Gewichtsverlust). Er ignoriert jedoch die Ergebnisse der Studie STEVIE zu Vismodegib. Für diese zeigen sich bei mehreren Endpunkten numerisch kleinere Unterschiede zur Studie BOLT als zwischen den Studien BOLT und ERIVANCE, sodass bei gemeinsamer Betrachtung beider Vismodegib-Studien möglicherweise kein Vorteil von Sonidegib mehr vorliegt (siehe Anhang B).

Auch bei alleiniger Betrachtung der Studien BOLT und ERIVANCE sind die beobachteten Effekte jedoch nicht ausreichend groß, als dass sie nicht ausschließlich durch Verzerrung zustande kommen könnten (siehe Anhang B). Anhand dieser Daten ist ein Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber Vismodegib daher nicht belegt.

Patientenrelevanz des Endpunkts objektive Ansprechrates

Der pU sieht den Endpunkt objektive Ansprechrates als patientenrelevant an. Er bezieht sich dabei unter anderem auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Vismodegib [20]. Demzufolge werde der Endpunkt objektive Ansprechrates als patientenrelevant erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen. Eine geeignete Operationalisierung legt der pU jedoch nicht vor.

Die Bewertung der objektiven Ansprechrates im Dossier des pU ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus mehreren Einzelkomponenten zusammensetzt. Diese umfassen: Ausdehnung (gemessen mittels Farbfotografien und Beurteilung von Magnetresonanztomografie(MRT)-

Aufnahmen anhand der RECIST- oder mRECIST-Kriterien), Ulzerationsgrad sowie Histologie der Läsionen. Diese werden in einem prädefinierten Algorithmus zur Beurteilung des Ansprechens integriert. Ergebnisse für diese Einzelkomponenten des Endpunkts liegen im Dossier des pU nicht vor.

Im Verlauf der Studie wurde die Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrates mehrfach geändert. Ein primäres Analysenset (pEAS) wurde definiert, in das Patientinnen und Patienten eingingen, bei denen die Tumore durch MRT und / oder Fotografien adäquat beurteilt wurden, und aus dem somit alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht für eine Bewertung nach mRECIST infrage kamen. Diese Population umfasste lediglich etwa 64 % der randomisierten laBCC-Patienten.

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Vismodegib dargelegt, dass ohne Kenntnis der Einzelkomponenten des Endpunkts und Angaben zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie, die Größenordnung und Relevanz des Tumoransprechens nicht eindeutig ableitbar sind [20,21]. Ein objektives Ansprechen konnte in der Studie BOLT bereits bei einer Reduktion der summierten Durchmesser der Zielläsionen um 30 % im MRT bei gleichzeitigem Fehlen einer fotografischen Bewertung und unabhängig vom histologischen Befund gegeben sein. Die Unterlagen des pU enthalten jedoch keine Informationen zu Ausdehnung und Ulzerationsgrad einzelner Läsionen zu Therapiebeginn und deren Entwicklung im Therapieverlauf. Dieses Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar, da solche Auswertungen bereits in den Nutzenbewertungen von Vismodegib gefordert und im Addendum zur 2. Bewertung von Vismodegib dargestellt wurden [3,4,22]. Der pU stellt in seinem Dossier lediglich aggregierte Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen dar. Damit wären die Auswertungen zum Endpunkt objektive Ansprechrates auch bei Vorliegen großer Effekte nicht verwertbar.

2.4 Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib bei laBCC vorgelegt. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC liegen keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sonidegib.

Tabelle 5: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	Vismodegib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat, die geeignet sind, einen Zusatznutzen abzuleiten.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Vismodegib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht der Vorgabe des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Sonidegib 200 mg bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC, für die eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommt, im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib zu bewerten. Dies soll unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Der pU formuliert separate Einschlusskriterien für die Suche nach RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zu Sonidegib und Vismodegib. Die Einschlusskriterien des pU sind sachgerecht.

Zusätzlich sucht der pU auch nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Verfügung stehen die geeignet sind, einen Zusatznutzen abzuleiten, wird die Methodik des pU zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Im EU Clinical Trial Register hat der pU zusammengesetzte Suchbegriffe ohne Klammern dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. So wird der Studienregistereintrag 2010-022629-14 zu der Studie CLDE225A2201 (BOLT) mit dem Vorgehen des pU im EU Clinical Trials Register nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register

und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine relevanten RCTs für die Nutzenbewertung identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat für Sonidegib eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Das Vorgehen entspricht weitestgehend dem der Informationsbeschaffung für Sonidegib zu den weiteren Untersuchungen. Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Sonidegib sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Informationsbeschaffung für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU zu weiteren Untersuchungen ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Sonidegib

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Sonidegib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine bibliografische Recherche zu Vismodegib und Best supportive Care durchgeführt.

Die Recherche des pU ist bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Vismodegib geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care ist die Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suchstrategien hierzu wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat in allen Datenbanken die Suche mit einem Suchblock zu Best supportive Care eingeschränkt. Für eine solche Suche kann selbst eine breitere Variation an Freitextbegriffen und Schlagwörtern, wie sie zum Beispiel Sladek 2007 [23] vorschlägt, keine ausreichend hohe Sensitivität erzielen. Dies bestätigt auch ein Abgleich mit Referenzen zu Best supportive Care aus anderen Dossiers, die mit der Suchsyntax des pU nicht gefunden werden konnten [24-26]. Zudem wäre es notwendig gewesen, eine zusätzliche Suche nach konkreten

Interventionen, die als Best supportive Care in der gesuchten Indikation eingesetzt werden, in Betracht zu ziehen.

Suche in Studienregistern

Sonidegib

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Sonidegib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Vismodegib und zum Basalzellkarzinom durchgeführt.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in diesem Studienregister zur Strukturierung der Suchstrategie Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden.

Studienselektion

Die Vollständigkeitsprüfung ergab weitere Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib, die von Patientenpopulation und Intervention her den Einschlusskriterien entsprechen. Diese schließt der pU ungerechtfertigt nicht in seine Bewertung ein. Weitere Angaben hierzu finden sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Sonidegib ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Die Informationsbeschaffung des pU zu zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Vismodegib zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical

Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden weitere prinzipiell relevante Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die der pU nicht in seine Bewertung einschließt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Best supportive Care wurde verzichtet, da der pU Vismodegib als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt und keine Studien zum Vergleich mit Best supportive Care einschließt.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt eine RCT zu Sonidegib (BOLT) und eine 1-armige Studie zu Vismodegib (ERIVANCE) in seine Bewertung ein. Er bewertet den Zusatznutzen von Sonidegib durch Vergleich des relevanten Arms der Studie BOLT und der Studie ERIVANCE. Zudem schließt der pU eine Reihe von Studien nicht in seinen Studienpool ein, die grundsätzlich für die Bewertung relevant sind, darunter die Studie STEVIE mit 1119 Patientinnen und Patienten mit laBCC (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sonidegib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sonidegib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU schließt einzelne Arme verschiedener Studien zu Sonidegib und Vismodegib in seine Bewertung des Zusatznutzens ein. Diese Daten sind jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Ausführungen des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt 2 Studien in seine Bewertung ein, von denen er jeweils einen Arm zum Vergleich von Sonidegib mit Vismodegib heranzieht. Er gibt an, dass die von ihm eingeschlossene Studie BOLT als doppelblinde RCT dem Evidenzgrad 1b entspreche. Das ist für die Studie als Ganzes richtig, aber für die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Sonidegib nicht zutreffend, da er nur einen Arm der Studie betrachtet. Der pU führt weiter aus, dass er für die Studie BOLT die Datenschnitte ausgewählt habe, die am nächsten zum letzten Datenschnitt der Studie ERIVANCE lagen. Der pU diskutiert jedoch weder die Ähnlichkeit der Beobachtungszeiträume einzelner Patienten in den Studien, noch erklärt er, warum der korrespondierende Datenschnitt der Studie STEVIE für einen Vergleich nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Laut Aussage des pU besteht für die beobachteten Effekte von Sonidegib gegenüber Vismodegib ein hohes Verzerrungspotenzial, sodass hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden könne. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Bei einem Vergleich einzelner Studienarme kann ein Zusatznutzen nur abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß sind, dass sie nicht allein durch Verzerrung zustande kommen können. Dies ist bei den vom pU dargestellten Ergebnissen nicht der Fall.

Der pU bezeichnet die von ihm eingeschlossenen Endpunkte sämtlich als patientenrelevant. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da er auch Surrogatendpunkte einschließt. Insbesondere die Aussage, die objektive Ansprechratesei in Übereinstimmung mit der Einschätzung des G-BA patientenrelevant, trifft nicht zu. Der G-BA hat in den Beschlüssen zu Vismodegib bei gleichem Anwendungsgebiet in seinen Beschlüssen hierzu Voraussetzungen formuliert, die im Dossier des pU nicht erfüllt sind (siehe Abschnitt 2.3.3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Sonidegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da

sie auf einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien beruht und keine Effekte einer Größenordnung auftraten, die nicht allein durch Verzerrung erklärt werden können.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sonidegib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Laut Angaben des pU lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich sei aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Studie BOLT nicht möglich gewesen. Diesen Ausführungen des pU zur Evidenzlage wird gefolgt, allerdings bedeutet dies nicht, dass der vorgelegte Vergleich einzelner Studienarme für die Bewertung des Zusatznutzens von Sonidegib verwertbar ist. Es liegen keine Daten vor, die geeignet sind, einen Zusatznutzen von Sonidegib abzuleiten. Für nähere Angaben hierzu siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da die im Dossier vorliegende Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Basalzellkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Sonidegib angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommen [15].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass mit dem Wirkstoff Sonidegib zusätzlich zu Vismodegib nun ein zweiter Hedgehog(Hh)-Inhibitor zur Behandlung des laBCC zur Verfügung steht. Einen therapeutischen Bedarf sieht er unter anderem in einer Verbesserung des Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation bestimmt der pU anhand der Inzidenz und der Prävalenz des laBCC. Diese ermittelt er jeweils auf Grundlage der Inzidenz beziehungsweise Prävalenz des Basalzellkarzinoms. Er verweist auf eine unsichere Datenlage und begründet dies mit der Seltenheit und der Diversität des laBCC.

Inzidenz Basalzellkarzinom

Der pU zieht mehrere Quellen für die Bestimmung der Inzidenzrate des Basalzellkarzinom heran. Zur Ermittlung der Untergrenze verwendet er eine Inzidenzrate von 0,07 % und verweist auf eine Übersichtsarbeit von Berking et al. aus dem Jahr 2014 [27]. Die darin zitierte Rate von 0,07 % bezieht sich dabei auf eine Publikation zur Auswertung des saarländischen Krebsregisters der Jahre 1995 bis 1999 [28]. Zur Ermittlung der Obergrenze setzt er eine Inzidenzrate in Höhe von 0,3 % an. Diese leitet er aus einem im Jahr 2017 aktualisierten Text von Rütten et al. [29] zu einer Patienteninformation der Techniker Krankenkasse zur Hautkrebs-Früherkennung ab. Anschließend multipliziert der pU die Inzidenzraten mit der Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2013 (67 691 930) [30]. Er berechnet so 47 384 bis 203 076 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom für das Betrachtungsjahr.

Inzidenz laBCC

Den Anteil der neudiagnostizierten Patientinnen und Patienten mit laBCC an der Patientengruppe mit neudiagnostiziertem Basalzellkarzinom bestimmt der pU aus einer

retrospektiven Beobachtungsstudie von Dreier et al. aus dem Jahr 2014 [31]. Die Publikation beschreibt eine dermatopathologische Datenbank, die 9652 Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom enthält. Die Autorinnen und Autoren schlossen davon 2938 Patientinnen und Patienten in ihre Analyse ein, die im Universitätskrankenhaus Zürich behandelt wurden und deren elektronische Patientenakte zur Verfügung stand. Insgesamt wurden 11 Patientinnen und Patienten identifiziert, die an einer klinischen Studie mit einem Hh-Inhibitor teilnahmen [31]. Der pU leitet daraus einen Anteil von 0,114 % (11 / 9652) Patientinnen und Patienten mit laBCC ab. Er berechnet so eine Anzahl von 54 bis 232 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit laBCC, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommen.

Prävalenz Basalzellkarzinom

Die Angaben zur Prävalenzrate entnimmt der pU einer retrospektiven Kohortenstudie aus Italien mit einem Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2013 [32]. In dieser wird für die Prävalenzrate des BCC eine Spanne von 0,06 % bis 0,1 % angegeben. Anhand der Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2013 [30] ermittelt er eine Prävalenz von 40 615 bis 67 692 Patientinnen und Patienten mit BCC für das Betrachtungsjahr.

Prävalenz laBCC

Für die Angaben zur Prävalenz des laBCC zieht der pU ein Abstract von Lear et al. aus dem Jahr 2016 heran, das die Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse aus Großbritannien aufführt [33]. Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit laBCC wurde darin ein auf Expertenmeinungen basierter Algorithmus entwickelt. Demnach tritt ein laBCC, das nicht durch eine Operation oder eine Radiotherapie behandelt werden kann, bei 0,25 % der Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom auf. Er berechnet auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 102 bis 169 Patientinnen und Patienten mit laBCC.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU addiert die ermittelte Inzidenz und Prävalenz des laBCC und weist 156 bis 401 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aus. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,07 % [30,34] bestimmt er insgesamt 134 bis 345 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Bestimmung der Zielpopulation von Sonidegib sind rechnerisch nachvollziehbar. Einige Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen.

Für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Basalzellkarzinoms in Deutschland nimmt der pU keine Extrapolation der herangezogenen Raten auf das aktuelle Betrachtungsjahr vor. So beruht die Untergrenze der Inzidenz des BCC beispielsweise auf

einer Rate, die in den Jahren 1995 bis 1999 erhoben wurde [28]. Gleichzeitig verweist der pU auf einen Anstieg des Basalzellkarzinoms in Deutschland und Mitteleuropa innerhalb der letzten Jahrzehnte [27,35]. Seine Hochrechnung auf die Bevölkerung in Deutschland bezieht sich zudem auf Bevölkerungsdaten zum Stichtag 31.12.2013 [30]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Untergrenze der Inzidenz des Basalzellkarzinoms unter Verwendung aktuellerer Angaben deutlich höher anzusetzen ist, als vom pU ausgewiesen [36]. Die vom pU angegebene Rate für die Obergrenze der Inzidenz des Basalzellkarzinoms in Höhe von 0,3 % bezieht sich in Rütten 2017 auf alle Formen des nicht melanozytären Hautkrebs [29]. Das methodische Vorgehen des pU ist daher nicht nachvollziehbar. Im Vergleich zu aktuelleren Angaben aus der Literatur [36] liegt die Obergrenze dennoch in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Für die neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit laBCC setzt der pU einen Anteil an, der sich auf eine Patientengruppe mit Basalzellkarzinom und einer Studienteilnahme mit einem Hh-Inhibitor (11) an allen identifizierten Patientinnen und Patienten einer dermatopathologischen Datenbank (9652) bezieht. Durch die Verwendung ergeben sich folgende Unsicherheiten: Zum einen ist unklar, welche Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme zugrunde gelegt und ob dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die grundsätzlich für eine Behandlung mit einem Hh-Inhibitor infrage kommen. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass sich durch die Verwendung der eingeschlossenen Patientenpopulation (2938) als Grundgesamtheit dieses Anteils ein höherer Wert ergibt, als vom pU ausgewiesen.

Die Prävalenz des Basalzellkarzinom und der darauf übertragene Anteil der Patientinnen und Patienten mit laBCC ist nicht abschließend bewertbar, da die zugrunde liegenden Publikationen ausschließlich in Form von Abstracts vorliegen [32,33].

Bezogen auf die vom pU herangezogene Publikation der Prävalenzrate des Basalzellkarzinoms [32] liegen beispielsweise keine Informationen vor, wie in der Erhebung mit Patientinnen und Patienten umgegangen wurde, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes kurativ behandelt werden konnten oder verstorben sind. Darüber hinaus verweisen die Autorinnen und Autoren der vom pU herangezogenen Kohortenstudie zum einen darauf, dass ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom eingeschlossen wurden [32]. Zum anderen stammen die Daten von Patientinnen und Patienten aus Italien, die sich hinsichtlich ihres Hauttyps von der deutschen Bevölkerung unterscheiden können. Da der Hauttyp einen wichtigen konstitutionellen Risikofaktor darstellt [37], ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet.

Auch der darauf übertragene Anteil des laBCC [33] ist als unsicher einzuschätzen. So ist beispielsweise unklar, wie sich der auf Expertenmeinungen basierte Identifikationsalgorithmus zusammensetzt.

Die Multiplikation der Inzidenz- beziehungsweise Prävalenzraten mit der Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Sowohl die Angaben zur Inzidenzrate [27,29,35] als auch zur Prävalenzrate [32] beziehen sich auf alle Altersgruppen. Aus der Hochrechnung der angesetzten Raten auf die ausschließlich erwachsene Bevölkerung in Deutschland resultiert daher eine unsichere Ausgangsbasis.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der genannten Faktoren unsicher. Dies geht insbesondere aus der unsicheren Datenlage aller angesetzten Rechenschritte und der Tatsache hervor, dass die für einige Rechenschritte zugrunde liegenden Quellen nur in Form eines Abstracts vorliegen. Die Untergrenze stellt jedoch insbesondere aufgrund der zu niedrig angesetzten Untergrenze der Inzidenz des BCC tendenziell eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Berechnung der Zielpopulation bis zum Jahr 2022 geht der pU von einer konstant ansteigenden Inzidenz aus. Als Ausgangswert verwendet er die berichtete Inzidenz der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland aus dem Jahr 2013 [35]. Für die Extrapolation setzt er eine jährliche Wachstumsrate von 4,2 % an. Aufgrund der höheren Wachstumsrate in den Jahren nach Einführung des bundesweiten Hautkrebscreenings im Jahr 2008, geht er von einer Überschätzung der prognostizierten Patientenpopulation aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des laBCC, für das eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommt, Vismodegib oder Best supportive Care vorgegeben.

Der pU stellt ausschließlich die Jahrestherapiekosten von Sonidegib und Vismodegib dar.

Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation von Sonidegib und Vismodegib [10,15]. Der pU geht jeweils von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sonidegib und Vismodegib entsprechen der Fachinformation [10,15].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sonidegib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2018, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Vismodegib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2017 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß den Fachinformationen von Sonidegib und Vismodegib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen [10,15].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Sonidegib Jahrestherapiekosten in Höhe von 82 757,06 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Für Vismodegib gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 68 003,80 € pro Patientin beziehungsweise Patient an. Die Jahrestherapiekosten von Sonidegib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vismodegib entsprechen den Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten von Sonidegib und Vismodegib sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass sich der Versorgungsanteil innerhalb der GKV-Zielpopulation nicht vorhersagen lässt. Aufgrund der derzeitigen bestehenden Behandlungsoptionen geht er jedoch davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation mit Sonidegib behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Dies geht insbesondere aus der unsicheren Datenlage aller angesetzten Rechenschritte und der Tatsache hervor, dass die für einige Rechenschritte zugrunde liegenden Quellen nur in Form eines Abstracts vorliegen. Die Untergrenze stellt jedoch

insbesondere aufgrund der zu niedrig angesetzten Untergrenze der Inzidenz des BCC tendenziell eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet.

Die Jahrestherapiekosten von Sonidegib und Vismodegib sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sonidegib ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Sonidegib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist	Vismodegib oder Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sonidegib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	134–345	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Dies geht insbesondere aus der unsicheren Datenlage aller angesetzten Rechenschritte und der Tatsache hervor, dass die für einige Rechenschritte zugrunde liegenden Quellen nur in Form eines Abstracts vorliegen. Die Untergrenze stellt jedoch insbesondere aufgrund der zu niedrig angesetzten Untergrenze der Inzidenz des BCC tendenziell eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Sonidegib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist	82 757,06	Die Jahrestherapiekosten von Sonidegib und Vismodegib sind plausibel. Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
Vismodegib		68 003,80	
Best supportive Care ^b		keine Angabe	
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-09 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 392). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-09_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-27 [online]. 13.11.2013 [Zugriff: 20.11.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 193). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-27_Vismodegib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
5. Roche Pharma. Vismodegib (Erivedge): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 12.02.2016 [Zugriff: 16.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1350/2016-02-12_Modul4A_Vismodegib.pdf.
6. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P et al. The 12-month analysis from basal cell carcinoma outcomes with LDE225 treatment (BOLT): a phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(1): 113-125 e115.
7. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(3): 372-381.
8. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 716-728.
9. Wahid M, Jawed A, Dar SA, Mandal RK, Haque S. Differential pharmacology and clinical utility of sonidegib in advanced basal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 515-520.

10. Roche. Erivedge: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 15.03.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366(23): 2171-2179.
12. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(6): 1021-1026.e8.
13. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 332.
14. Chang ALS, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, Day BM et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 120.
15. Sun Pharmaceuticals Germany. Odomzo 200 mg Hartkapseln: Fachinformation. 01.2018.
16. Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dreno B, Mortier L et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86: 334-348.
17. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 729-736.
18. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 60-69.
19. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1164-1172.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 04.08.2016 [Zugriff: 15.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 06.02.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib (Basalzellkarzinom): Addendum zum Auftrag A16-09; Auftrag A16-40 [online]. 15.07.2016 [Zugriff: 05.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 410). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-40_Vismodegib_Addendum-zum-Auftrag-A16-09.pdf.
23. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Improving search filter development: a study of palliative care literature. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007; 7: 18.
24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.
25. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909-1919.
26. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 426-435.
27. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basalzellkarzinom: Therapieoptionen für den häufigsten Hautkrebs. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(22): 389-395.
28. Stang A, Stegmaier C, Jöckel KH. Nonmelanoma skin cancer in the federal state of Saarland, Germany, 1995-1999. *Br J Cancer* 2003; 89(7): 1205-1208.
29. Rütten S, Wentscher U. Was ist ein Basaliom? [online]. 19.10.2017. URL: <https://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-b/basaliom/26810?printstyle=true>.
30. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011 [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data.jsessionid=5C79168CCE43A2C38340976240472A17.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1510179811059&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf.
31. Dreier J, Cheng PF, Bogdan Alleman I, Gugger A, Hafner J, Tschopp A et al. Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis. *Br J Dermatol* 2014; 171(5): 1066-1072.
32. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Buda S, Crovato E, Cerra C. Disease prevalence and healthcare resources consumption in patients with basal cell carcinoma in Italian LHUs. *Value Health* 2015; 18(7): A484.
33. Lear J, Jakubanis R, Silvey M, Piercy J, Holbrook T, Charter A et al. Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK. *J Clin Oncol* 2016; 34(15 Suppl): e18247.

34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
35. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) [online]. 11.04.2016. URL:
http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C44&Year from=2003&Year to=2013&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on.
36. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleccek B, Martus P et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J Invest Dermatol* 2017; 137(9): 1860-1867.
37. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs: Langversion 1.1 [online]. 04.2014. URL:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLI_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf.

Anhang A – Charakteristika der Studien BOLT, ERIVANCE und STEVIE

Tabelle 9: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Sonidegib						
BOLT	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit laBCC, für die eine kurative Operation, eine Strahlentherapie oder weitere lokale Therapien nicht infrage kommen, oder mit mBCC.	Sonidegib 200 mg (N = 79) laBCC n = 66 mBCC n = 13 Sonidegib 800 mg (N = 151) ^b	Screening: 3 Wochen Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Tod, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder nach 182 Wochen (42 Monate) Behandlung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	58 Studienzentren in 12 Ländern in Australien, Europa und Nordamerika. Studienzeitraum: 07/2011–07/2016 Datenschnitte: 06/2013 12/2013 07/2014 07/2015 07/2016	primär: objektive Ansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Vismodegib						
ERIVANCE	1-armig, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit laBCC für die eine kurative Operation, eine Strahlentherapie oder weitere lokale Therapien nicht infrage kommen, oder mit mBCC.	Vismodegib (N = 104) mBCC n = 33 laBCC n = 71	Screening: k. A. Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, intolerabler Toxizität oder Ausscheiden aus der Studie Beobachtung: ab Behandlungsbeginn mindestens 9 Monate Nachbeobachtung: alle 3 Monate (Gesamtüberleben)	31 Studienzentren in 6 Ländern Australien, Europa und Nordamerika. Studienzeitraum: 02/2009–04/2014 ^c final-konfirmatorischer Datenschnitt: 11/2010 weitere Datenschnitte: 06/2011 05/2012 11/2012 05/2013 (30-Monats-Datenschnitt: Studienende)	primär: objektive Ansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
STEVIE	1-armig, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit laBCC für die eine kurative Operation, eine Strahlentherapie oder weitere lokale Therapien nicht infrage kommen, oder mit mBCC.	Vismodegib (N = 1215) mBCC n = 96 laBCC n = 1119	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, intolerabler Toxizität, Tod, Patientenwunsch oder Studienabbruch durch den Sponsor Nachbeobachtung: 12 Monate (Nebenwirkungen)	132 Studienzentren in 30 Ländern in Asien, Australien, Europa und Süd- und Nordamerika. Studienzeitraum: 06/2011–01/2016 (geplant) Datenschnitt 500 Patienten: 11/2013 Datenschnitt Gesamtpopulation: 03/2015	primär: UE sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: widersprüchliche Angaben in den Unterlagen</p> <p>k. A.: keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Studienarme:
 Sonidegib vs. Vismodegib

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
Studie mit Sonidegib	
BOLT	<p>Sonidegib 200 mg oral, 1-mal täglich, jeden Tag zur selben Zeit mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens 1 Stunde vor der nächsten Mahlzeit Dosisunterbrechungen von bis zu 21 Tagen erlaubt</p> <p>nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Behandlung mit Sonidegib oder mit anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren ▪ große chirurgische Eingriffe oder antineoplastische Therapie ≤ 4 Wochen vor Behandlungsbeginn ▪ Einnahme von experimenteller Medikation ≤ 4 Wochen vor Behandlungsbeginn ▪ Einnahme von HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Statine, Fibrate, Gemfibrozil, Azol-Antimykotika, Makrolide, antiretrovirale Medikamente, Barbiturate (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Isoniazid ≤ 2 Wochen vor Behandlungsbeginn^a ▪ mittelstarke und starke CYP3A4/5 Inhibitoren oder Induktoren, weitere Medikamente welche von CYP2B6 oder CYP2C9 abgebaut werden 14 bis 7 Tage vor Behandlungsbeginn <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallbehandlungen wie chirurgische Eingriffe, Gabe von antineoplastischen Wirkstoffen oder Strahlentherapie ▪ Warfarin oder andere Cumarin-Derivate ▪ Einnahme von Wachstumsfaktoren, Erythropoietin, Bluttransfusion oder Granulozytenkolonie-stimulierender Faktoren bis zur Entwicklung der Dosis-limitierenden Anämie oder Neutropenie ▪ starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren ▪ CYP2B6- und CYP2C9-Substrate mit niedrigem therapeutischem Index ▪ Einnahme von Mitoxantron, Methotrexat, Topotecan, Imatinib, Irinotecan oder Statinen^a ▪ Einnahme von weiterer experimenteller Medikation oder Antikrebsstherapie (Chemotherapie, Biologika, Strahlentherapie)
ERIVANCE	<p>Vismodegib 150 mg oral als Kapsel 1-mal täglich Dosismodifikation nicht erlaubt Dosisunterbrechung von bis zu 4 Wochen (8 Wochen in Vorbereitung auf eine Operation) erlaubt</p> <p>nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit Vismodegib oder anderen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren ▪ Einnahme von experimenteller Medikation ≤ 4 Wochen vor Behandlungsbeginn <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antitumorthherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, topische Therapie wie 5-Fluorouracil oder Imiquimod, Bestrahlungstherapie oder fotodynamische Therapie)
STEVIE	<p>Vismodegib 150 mg oral als Kapsel 1-mal täglich Dosismodifikation nicht erlaubt Dosisunterbrechung erlaubt</p> <p>nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antitumorthherapie ≤ 21 Tage vor Behandlungsbeginn ▪ intravenöse Antibiose <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antitumorthherapie (z. B. Chemotherapie, andere zielgerichtete Therapie, topische Therapie wie 5-Fluorouracil oder Imiquimod, Bestrahlungstherapie oder fotodynamische Therapie)
<p>a: Zur Lipidspiegelkontrolle war die Einnahme von Pravastatin mit besonderer Vorsicht erlaubt. CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>	

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Studienarme: Sonidegib vs. Vismodegib

Studie Charakteristika Kategorie	BOLT	ERIVANCE	STEVIE
	Sonidegib	Vismodegib	Vismodegib
	N = 66	N = 63	N = 1119
Alter [Jahre]			
MW (SD)	65 (16)	61 (17)	70 (16,0)
Median [Min; Max]	67 [25; 92]	62 [21; 101]	72 [18; 101]
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	44 / 56	43 / 57
ECOG-Performance-Status, n (%)			
0	44 (66,7)	48 (76,2)	662 (59,2)
1	16 (24,2)	13 (20,6)	316 (28,3)
2	4 (6,1)	2 (3,2)	138 (12,3)
unbekannt	2 (3,0)	0 (0)	k. A.
vorhergehende antineoplastische Therapie, n (%)			
Operation	48 (72,7)	56 (88,9) ^a	k. A.
Strahlentherapie	5 (7,6)	17 (27,0) ^a	312 (27,9)
vorhergehende antineoplastische Regime	5 (7,6)	7 (11,1)	k. A.
Ethnie, n (%)			
weiß	59 (89,4)	63 (100)	k. A.
andere	7 (10,6)	0 (0)	k. A.
Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn			
0	0 (0)	0 (0)	k. A.
1	30 (45,5)	40 (63,5)	k. A.
≥ 2	36 (54,6)	23 (36,5)	k. A.
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	2 [1; 12] ^b
Zeit von der initialen Diagnose bis zur 1. Dosis der Studienmedikation [Jahre]			
MW (SD)	13,2 (14,5) ^c	16,3 (12,6) ^c	8,4 (k. A.)
Median [Min; Max]	7,6 [0,1; 57,1] ^c	14,1 [0,1; 42,7] ^c	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A. ^d
a: Die Werte stammen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vismodegib vom 12.02.2016 S. 126; Angaben im Dossier zu Sonidegib abweichend. b: Die Angabe in der Publikation zur STEVIE-Studie bezieht sich ausschließlich auf Target-Läsionen. c: eigene Umrechnung von Monats- in Jahresangaben d: keine Angaben für die relevante Teilpopulation ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich			

Anhang B – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studien BOLT, ERIVANCE und STEVIE

Tabelle 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus relevanten Studien zu Sonidegib und Vismodegib (Ereignisanteile)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sonidegib		Vismodegib			
	BOLT (Datenschnitt vom 10.07.2015; 48 Monate nach Studienbeginn)		ERIVANCE (Datenschnitt vom 30.05.2013; 51 Monate nach Studienbeginn)		STEVIE (Datenschnitt vom 16.03.2015; 45 Monate nach Studienbeginn)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität						
Gesamtmortalität	66	5 (7,6)	63 ^b	13 (21)	1119	92 (8,2)
Nebenwirkungen						
SUEs	66	13 (19,7)	71	28 (39)	1119	260 (23,2)
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	66	31 (47,0)	71	43 (61)	k. A.	
Abbruch wegen UEs	66	20 (30,3)	71	18 (25)	1215 ^a	380 (31) ^c
Muskelspasmen	66	37 (56,1)	71	52 (73)	1215 ^a	807 (66,4)
a: umfasst Patientinnen und Patienten mit laBCC (N = 1119) und mBCC (N = 96); da keine Angaben für die laBCC-Population vorliegen, der Anteil dieser Population an der Gesamtpopulation aber 92 % beträgt, wird hier das Ergebnis für die Gesamtpopulation dargestellt. b: Efficacy-Evaluable-Population; 8 Patientinnen und Patienten wurden von der ITT-Population ausgeschlossen, da ein unabhängiger Pathologe in Biopsieproben kein BCC nachweisen konnte c: abweichende Angaben innerhalb der der Publikation Basset-Seguin 2017 [16]; an anderer Stelle werden 349 (28,7 %) Patientinnen und Patienten genannt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?