

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 A (Ergänzung)**

*Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches  
metastasiertes Basalzellkarzinom*

Nachgereichte Angaben zu den am  
02.08.2013 eingereichten  
Dossierunterlagen gemäß  
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 23.08.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	4
1.2 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.6 Subgruppen – weitere Untersuchungen.....	5
1.3 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.6.4 Unerwünschte Ereignisse .....	6
1.4 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	7
1.5 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....	8
1.6 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	11
1.7 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to treat
OR(R)	Objektives Ansprechen (Rate), Objective Response (Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 4 – Nachgereichte Angaben zu den am 02.08.2013 eingereichten  
Dossierunterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo**

Als Ergebnis der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers zur Nutzenbewertung hat der G-BA die Roche Pharma AG mit Schreiben vom 15.08.2013, eingegangen am 19.08.2013, darauf hingewiesen, dass nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen bzw. gemäß den dort genannten Anforderungen entsprechend aufbereitete Unterlagen für den Wirkstoff Vismodegib eingereicht wurden. Die Roche Pharma AG kommt hiermit der Aufforderung nach, die ergänzenden Dokumente nach Vorgaben des G-BA nachzureichen.

### **1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen:**

(einzufügen auf S. 257 des am 02.08.2013 eingereichten Originaldokuments, nach Abschnitt 4.3.2.3.3.5.16 *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse CTCAE  $\geq 3$  sowie 3, 4 und 5 separat– weitere Untersuchungen*):

#### **4.3.2.3.3.5.16B Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse**

Darstellung der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für den Datenschnitt 29. November 2012: Im Studienprotokoll der SHH4476g (ERIVANCE)-Studie wurden neben den schwangerschaftsbezogenen keine weiteren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert.

Es traten keine Schwangerschaften auf, weshalb auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

**1.2 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.6 Subgruppen – weitere Untersuchungen**

(einzufügen auf S. 260 des Originaldokuments, im Anschluss an die Erklärung zur Durchführung von Subgruppenanalysen):

Begründung für den Verzicht auf eine Meta-Analyse: Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.3, S. 56, festgestellt, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt von Vismodegib im herkömmlichen Sinn nicht möglich, da nur einarmige Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Gleiches gilt für die dargestellten Subgruppenanalysen. Eine Darstellung der Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse entfällt daher im vorliegenden Dossier.

**1.3 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.3.6.4 Unerwünschte Ereignisse**

(einzufügen auf S. 323 des Originaldokuments im Anschluss an Tabelle 4-193):

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen (unerwünschte Ereignisse): Durch die Subgruppenanalyse ergaben sich keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von Vismodegib. Das Sicherheitsprofil veränderte sich nicht. Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Eine abschließende Beurteilung der Subgruppen ist auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.

#### **1.4 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen:**

(einzufügen auf S. 328 des am 02.08.2013 eingereichten Originaldokuments, als Ersatz für die Aussage: „Die Behandlungseffekte von Vismodegib konnten über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.“):

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse aller Subgruppenanalysen: Der Behandlungseffekt von Vismodegib konnte für die betrachteten Wirksamkeitsendpunkte OS, IFR-bewertetes ORR und IRF-bewertetes PFS in der ERIVANCE-Studie über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden. Durch die Subgruppenanalyse ergaben sich keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von Vismodegib. Das Sicherheitsprofil veränderte sich nicht. Es sind keine neuen Sicherheitssignale hervorgetreten. Eine abschließende Beurteilung der Subgruppen ist auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.

## 1.5 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten:

(einzufügen auf S. 496 des am 02.08.2013 eingereichten Originaldokuments, vor der Bewertung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-16) in der Studie MO25616 (STEVIE)):

### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

*Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 1.6 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten:

(einzufügen auf S. 529 des am 02.08.2013 eingereichten Originaldokuments, vor der Bewertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) in der Studie SHH3925g (Phase I)):

### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_ Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet)\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Das Personal, welches das Zielkriterium erhoben hat war unverblindet, da die Studie einarmig und offen durchgeführt wurde.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **1.7 Ergänzung zu Anhang 4-G Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten:**

Der ausgefüllte Bewertungsbogen für unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) ist für die Studie STEVIE (MO25616) bereits im am 02.08.2013 eingereichten Originaldokument zu Modul 4 A ab S. 499 zu finden.