

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vismodegib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.08.2013 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib bei Patienten mit

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC),
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

Tabelle 2: Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Vismodegib

| Patientengruppe   | Zweckmäßige Vergleichstherapie    |
|---|-----------------------------------|
| Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist  | Strahlentherapie                  |
| Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist   | Operation                         |
| Patienten mit smBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist   | best supportive care <sup>a</sup> |
| Patienten mit laBCC, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist   | best supportive care <sup>a</sup> |
| <p>a: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom.</p> |                                   |

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von der Festlegung des G-BA insofern ab, als er best supportive care (BSC) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) ansieht. Begründet wird dies mit dem rein palliativen Charakter von Operation und Strahlentherapie in der Indikation smBCC.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da auch BSC per definitionem als palliative Therapie zu verstehen und darüber hinaus patientenindividuell zu optimieren ist, spricht nichts gegen eine Abgrenzung verschiedener palliativer Ansätze für unterschiedliche Patientengruppen, für

die jeweils unterschiedliche optimale Therapien angezeigt sein können. Für die vom G-BA für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Strahlentherapie und die für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Operation legt der pU keine Daten vor.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine verwertbaren Daten vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der seine Bewertung des Zusatznutzens auf 4 einarmige Studien stützt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind neben der grundsätzlichen Eignung der Studien zu Vismodegib außerdem hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich dieser Endpunkte notwendig, die eine Abschätzung der Größe des Effektes erlauben. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Die Studien zu Vismodegib erfüllen hinsichtlich der Patientenpopulation und der Intervention zumindest für die Population der Patienten mit laBCC die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Patienten mit smBCC gilt dies nicht, da Patienten mit symptomatisch metastasierender Erkrankung auf Basis der vorliegenden Informationen nicht eindeutig von Patienten mit asymptomatisch metastasierender Erkrankung abgegrenzt werden können. Vismodegib ist gemäß Fachinformation nur für Patienten mit smBCC zugelassen.

Neben den Studien zu Vismodegib sind auch hinreichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Aus diesem Grund strebt der pU einen Vergleich mit einer historischen Kontrolle an, identifiziert jedoch nur Einzelfallberichte, die er nicht zu einer Kohorte zusammenfasst. Da die Wirkung von BSC-Maßnahmen bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte in den untersuchten Studienpopulationen im Dossier nicht dargestellt ist, lassen die Ergebnisse aus den Studien zu Vismodegib aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der fehlenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Aussagen zum Zusatznutzen zu.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Dem zugrunde liegt die Annahme, dass Spontanremissionen in der vorliegenden Indikation nicht zu erwarten seien und jedes Tumorsprechen in den Studien, also eine Verbesserung des Krankheitszustandes, auf Vismodegib zurückzuführen sein müsse. Dem kann nicht gefolgt werden, da die Annahme, dass unter BSC keine Verbesserung auftreten kann, nur darauf beruht, dass der pU keine gegenteiligen Daten identifiziert hat. Das Fehlen von Evidenz ist allerdings kein hinreichender Beweis für diese Annahme.

Die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse werden einschließlich ihrer Operationalisierungen als patientenrelevant bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der seine Aussagen zum Zusatznutzen von Vismodegib maßgeblich auf dem Endpunkt objektive Ansprechraten (ORR) beruhen lässt, der von ihm zusätzlich zu den oben genannten Endpunkten als patientenrelevant angesehen wird. Für die Indikation laBCC ist die ORR in der ERIVANCE-Studie als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert, wobei das Ansprechen aus den Komponenten externe Tumormasse, Ulzeration und neue Läsionen sowie anhand bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien ermittelt wird.

Nach Ansicht des pU ist die ORR in der Operationalisierung der Studie ERIVANCE für Patienten mit laBCC patientenrelevant. Dem kann nicht gefolgt werden. Die ORR ist als zusammengesetzter Endpunkt operationalisiert, der mehrere Komponenten enthält, für die die Patientenrelevanz nicht hinreichend begründet ist. Von Patienten berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Erhebung der Symptomlast über die Behandlungsdauer wären hier die adäquaten patientenrelevanten Endpunkte.

Zusammenfassend ist für Patienten mit laBCC ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.

Für Patienten mit smBCC, für die eine Operation nicht geeignet ist, und für Patienten mit smBCC, für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, legt der pU keine Daten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit smBCC, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, sind die vom pU vorgelegten Daten aus den oben genannten Gründen nicht interpretierbar. Für Patienten mit smBCC ist ein Zusatznutzen demzufolge insgesamt nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Vismodegib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Damit ist weder für Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, noch für Patienten mit smBCC ein Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Folglich gibt es keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Dieses Ergebnis weicht von den Schlussfolgerungen des pU ab. Dieser beansprucht für Patienten mit laBCC und Patienten mit smBCC jeweils einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.