

## **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 16.02.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 05.08.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 06.02.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.02.2016 aus.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC).

Der G-BA hat für Patienten mit symptomatischem metastasiertem BCC (smBCC) festgelegt, dass Operationen oder eine Strahlentherapie Bestandteil von BSC sein können. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC), für die eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, ist dies nicht der Fall. Der pU folgt zwar zunächst der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, schränkt diese dann aber für Patienten mit smBCC so ein, dass für sie weder Operation noch Strahlentherapie angezeigt ist. Zudem schränkt er auch die Optionen ein, die vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC zu verstehen sind. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Im vorliegenden Bericht wird die Bezeichnung BSC im Sinne dessen verwendet, was der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC subsumiert (zum Beispiel photodynamische Therapie).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungssituation von Patienten mit smBCC und Patienten mit laBCC ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Vismodegib

| Fragestellung | Indikation                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | erwachsene Patienten mit smBCC                                                                    | BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie |
| 2             | erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist | BSC                                                                          |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom

Die Fragestellungen weichen vom Vorgehen des pU ab, der nicht explizit 2 Fragestellungen formuliert, seine Aussagen zum Zusatznutzen jedoch getrennt für die entsprechenden Populationen ableitet und Studienergebnisse nach Population getrennt darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

Wie auch schon in der Dossierbewertung A13-27 von Vismodegib liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) oder nicht randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vismodegib vor.

Davon unabhängig ist der Studienpool des pU zum historischen Vergleich von Vismodegib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unvollständig. Für die vorliegende Dossierbewertung wurden bereits durch eine orientierende Recherche eine relevante Studie sowie 2 potenziell relevante Studien zu BSC identifiziert.

#### **Fragestellung 1: Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom**

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens bei smBCC 4 einarmige Interventionsstudien ein. Neben diesen 4 Studien legt der pU außerdem eine Extensionsstudie und eine Analyse von gepoolten Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor.

Bereits in der Erstbewertung von Vismodegib wurde festgestellt, dass in den 4 Interventionsstudien Patienten mit smBCC nicht von Patienten mit asymptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) abzugrenzen sind. Der pU legt hierzu keine anderen Daten als in seinem ersten Dossier vor und argumentiert vergleichbar zum ersten Dossier. Die vom pU vorgelegten Daten zu smBCC bleiben daher nicht verwertbar.

Der pU legt in seinem Dossier für Patienten mit smBCC keine geeigneten Daten zum Vergleich von Vismodegib mit BSC vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für Patienten mit smBCC damit nicht belegt.

### ***Fragestellung 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom***

Der pU schließt in seine Bewertung 4 einarmige Studien zu Vismodegib ein, die er bereits in seinem ersten Dossier eingeschlossen hat. Diese Studien wurden bereits in der Erstbewertung von Vismodegib bezüglich ihrer Populationen und der Verabreichung von Vismodegib für die Nutzenbewertung der Fragestellung zu Patienten mit laBCC als prinzipiell relevant angesehen. Daneben legt der pU 3 einarmige Beobachtungsstudien, 1 Extensionsstudie und eine Analyse zu gepoolten UE-Daten vor.

Das Vorgehen des pU zur Herleitung des Zusatznutzens von Vismodegib ist aus mehreren Gründen nicht adäquat:

- Erstens gibt der pU an, keine Studien zu BSC identifiziert zu haben. Wie oben beschrieben wurden jedoch bereits durch eine orientierende Recherche eine relevante Studie (Horn 2003) sowie 2 potenziell relevante Studien zu BSC identifiziert.
- Zweitens ist die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) im Dossier nicht adäquat. Der pU zeigt keine Daten zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ORR. Ebenso fehlen Angaben zu Größe, Anzahl und Lokalisation der laBCC-Läsionen, die eine Beurteilung der Patientenrelevanz – insbesondere eines teilweisen Ansprechens – erlauben würden.
- Drittens stützt die Studie Horn 2003 die vom pU formulierte Annahme des fehlenden Ansprechens unter BSC nicht, da in dieser Studie hohe Raten des vollständigen Ansprechens erreicht wurden. Die Rate des vollständigen Ansprechens bei den untersuchten Läsionen in der Studie Horn 2003 beträgt 3 Monate nach Behandlung 77 % (81 von 105 beobachteten Läsionen), auf Ebene der Patienten 75 % (62 von 83 Patienten). Nach 24 Monaten zeigten bei Ersetzung fehlender Werte durch „kein Ansprechen“ (worst-case-Analyse) noch 50 % der 108 ursprünglich eingeschlossenen Läsionen ein vollständiges Ansprechen. Die pivotale Zulassungsstudie für Vismodegib, ERIVANCE, zeigte Ansprechrates von 21 % (13 von 63 Patienten mit vollständigem Ansprechen) bis ca. 43 % (27 von 63 Patienten mit vollständigem oder teilweisem Ansprechen). Selbst, wenn die Analyse der ORR-Daten adäquat wäre, würde daher keine Überlegenheit von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.
- Viertens gibt der pU aber an, dass das Auftreten von UE unter BSC unbekannt sei. Allerdings wird in der Studie Horn 2003 berichtet, dass keine SUE und 5 Todesfälle (5 % der behandelten Patienten) aufgetreten waren. In der Studie ERIVANCE hatten zum Datenschnitt vom 30.05.2013 fast 40 % der Patienten ein SUE. Laut Angaben des pU ereigneten sich im Laufe der Studie 16 Todesfälle (23 %). Die SUE-Rate könnte damit unter Vismodegib höher liegen als unter BSC.

Insgesamt ergibt sich aus den Daten des pU für Patienten mit laBCC kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist für Patienten mit laBCC damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Vismodegib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| <b>Indikation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>                            | <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| erwachsene Patienten mit smBCC                                                                                                                                                                                                                                                                   | BSC, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie | Zusatznutzen nicht belegt                              |
| erwachsene Patienten mit laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist                                                                                                                                                                                                | BSC                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt                              |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; smBCC: symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom |                                                                              |                                                        |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.