

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.