

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vismodegib (Erivedge[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung des BCC.....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Molekülstruktur von Vismodegib (Erivedge®).....	6
Abbildung 2: Darstellung des inaktiven <i>Hedgehog</i> -Signalweges.....	7
Abbildung 3: Darstellung des aktivierten <i>Hedgehog</i> -Signalweges.....	8
Abbildung 4: Pathologische Aktivierung des <i>Hedgehog</i> -Signalweges.....	9
Abbildung 5: Hemmung des <i>Hedgehog</i> -Signalweges durch Vismodegib.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Aktinische Keratose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
Bcl2	B-cell lymphoma protein 2
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
EC	European Community
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
GLI	Gliomaassoziiertes Onkogen
GLI2	Gliomaassoziiertes Onkogen 2
Hh	Hedgehog
IGF2	Insulin-like Growth Factor 2 (insulinähnlicher Wachstumsfaktor 2)
laBCC	Locally advanced Basal Cell Carcinoma (lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom)
PTCH	Patched Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
sBCC	Superficial Basal Cell Carcinoma (superfizielles Basalzellkarzinom)
smBCC	Symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma (symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom)
SMO	Smoothened

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vismodegib
Handelsname:	Erivedge®
ATC-Code:	L01XX43
Quellen (1, 2)	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09634901	EU/1/13/848/001	150 mg je Hartkapsel	28 Hartkapseln
Quellen (3, 4) <u>ENREF 3</u>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vismodegib (Erivedge[®]) ist ein niedermolekulares, vollsynthetisches Molekül der 2-Arylpyrimidin-Klasse (siehe Abbildung 1), das in *in vitro*- und Tiermodellen eine hohe Antitumor-Aktivität gezeigt hat (5, 6). Der molekulare Wirkmechanismus beruht auf einer selektiven Bindung an das aktivierte *Smoothened* (SMO)-Signalprotein, wodurch dieses deaktiviert und der *Hedgehog* (Hh)-Signalweg unterbrochen wird.

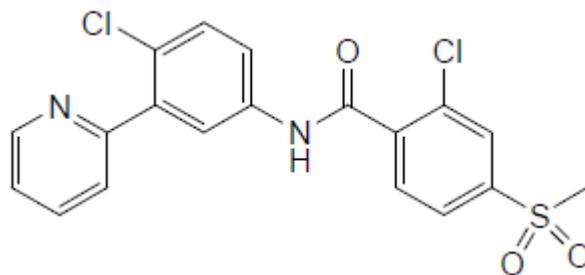


Abbildung 1: Molekülstruktur von Vismodegib (Erivedge[®])

Die Bedeutung des *Hedgehog*-Signalweges

Der Hh-Signalweg spielt während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle bei der Gewebedifferenzierung und Symmetriebildung (7, 8). Eine aktive Rolle spielt der Hh-Signalweg bei Wachstums- oder Regenerationsvorgängen, z. B. der Knochen (9), der Gebärmutter (9, 10), der Haarfollikel (11) und der Geschmacksknospen (12). Bei Erwachsenen liegt dieser Signalweg normalerweise weitgehend inaktiv vor.

Die Funktionsweise des *Hedgehog*-Signalweges

Die wichtigsten Komponenten des Hh-Signalweges beim Menschen sind:

- (1) der interzelluläre Botenstoff *Hedgehog* (Hh, *Hedgehog*-Ligand),
- (2) der in der Zellmembran lokalisierte Hh-Rezeptor *Patched Homolog-1* (PTCH),
- (3) das für die Signalweiterleitung verantwortliche Molekül SMO, welches normalerweise in der Membran intrazellulärer Endosomen gebunden ist und
- (4) intrazelluläre Signalmoleküle, insbesondere die Moleküle der GLI (Glioma-assoziiertes Onkogen)-Familie, welche die Expression der Zielgene des Hh-Signalweges im Zellkern steuern.

Bei Abwesenheit des Botenstoffes Hh verhindert der Rezeptor PTCH, dass das SMO-tragende Endosom mit der Zellmembran verschmilzt und hemmt so die Aktivierung von SMO. Ohne Aktivierung von SMO findet die weitere intrazelluläre Signalübertragung nicht statt (siehe Abbildung 2).

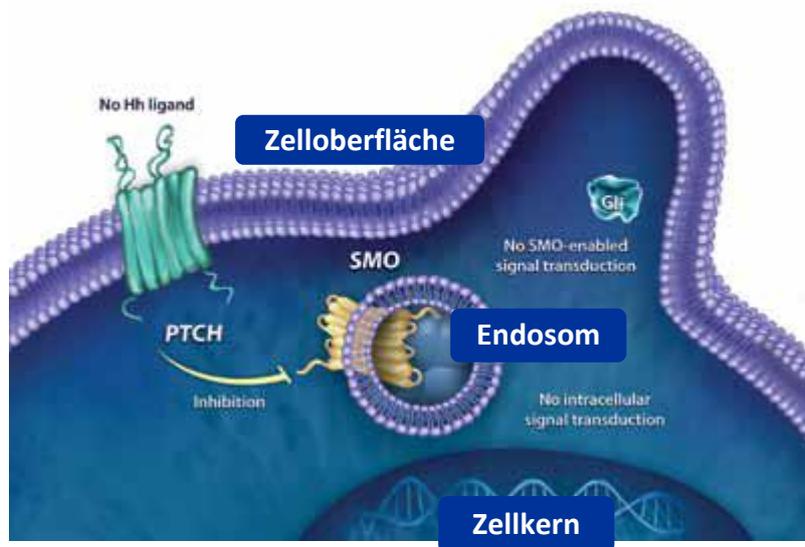


Abbildung 2: Darstellung des inaktiven *Hedgehog*-Signalweges

In Abwesenheit des Hh-Liganden hemmt PTCH das *Smoothened* (SMO) Signalprotein und der Hh-Signalweg wird unterdrückt. SMO verbleibt entfernt von der Zelloberfläche in Endosomen. Es kommt zu keiner Signalübermittlung innerhalb der Zelle; GLI: intrazelluläre Signalmoleküle (8).

Durch die Bindung des Botenstoffes Hh an den Rezeptor PTCH wird die Hemmung von SMO aufgehoben. In der Folge verschmilzt das Endosom, welches SMO trägt, mit der Zellmembran, wodurch die Aktivierung von SMO bewirkt wird. Diese Aktivierung von SMO wiederum führt zur Aktivierung von Molekülen der GLI-Familie, welche das Signal in den Zellkern übertragen und dort die Expression der Zielgene des Hh-Signalweges bewirken (siehe Abbildung 3) (13, 14). Zu diesen gehören unter anderem der insulinähnliche Wachstumsfaktor 2 (IGF2), das

B-cell lymphoma protein 2 (Bcl2) sowie auch PTCH selbst. Viele dieser so aktivierten Zielgene sind an der Differenzierung, dem Wachstum und der Vermehrung sowie dem Überleben von Zellen beteiligt (8, 15).

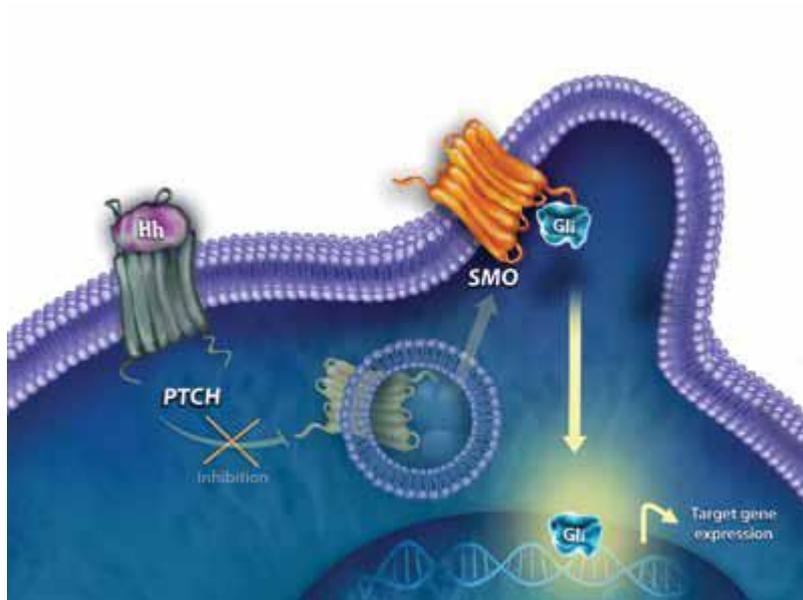


Abbildung 3: Darstellung des aktivierten *Hedgehog*-Signalweges

Bei Bindung des Hh-Liganden wird die Hemmung von SMO durch PTCH aufgehoben und der *Hedgehog*-Signalweg aktiviert, indem das SMO-tragende Endosom mit der Zellmembran verschmilzt. Die Aktivierung von SMO wiederum führt zur Aktivierung von Molekülen der GLI-Familie, welche das Signal in den Zellkern übertragen und dort die Expression der Hh-Zielgene bewirken (8).

Die Bedeutung des *Hedgehog*-Signalweges für die Entstehung des Basalzellkarzinoms

Eine pathologische Aktivierung des Hh-Signalweges bewirkt eine intrazelluläre Signalübertragung, die unabhängig von den normalen Auslösefaktoren stattfindet und sich der Einschränkung durch die normalen Kontrollmechanismen entzieht. Sie führt zu einer unkontrollierten Zellproliferation und in letzter Konsequenz zur Entstehung von Tumoren (16, 17). Die pathologische Aktivierung hat ihre Ursache entweder außerhalb (z. B. bei Überproduktion des Botenstoffes Hh; „Liganden-abhängige Signalübertragung“) oder innerhalb der Zelle (z. B. durch Mutation von Komponenten des Hh-Signalweges; „Liganden-unabhängige Signalübertragung“) (18).

Eine Liganden-abhängige Signalübertragung wird durch Überproduktion des Botenstoffes Hh, z. B. durch Tumorzellen, verursacht und wurde beim Ovarial-, Kolorektal- und Pankreas-karzinom beobachtet. Eine Liganden-unabhängige Signalübertragung wird durch Mutation von Komponenten des Hh-Signalweges, z. B. von PTCH (siehe Abbildung 4), verursacht. Solche Mutationen führen dazu, dass SMO - und damit die Signalübertragung in den Zellkern - dauerhaft aktiviert wird (15, 18-20). Diese Form der pathologischen Aktivierung spielt insbesondere bei der Entstehung des Basalzellkarzinoms (*Basal Cell Carcinoma*, BCC) eine entscheidende Rolle. Molekulargenetische Studien haben gezeigt, dass der Hh-Signalweg bei ungefähr 90% aller Patienten mit BCC pathologisch aktiv vorliegt (21-24). Der pathologisch aktivierte Hh-Signalweg gilt somit als der wichtigste molekulare Treiber des BCC (15, 16, 25).

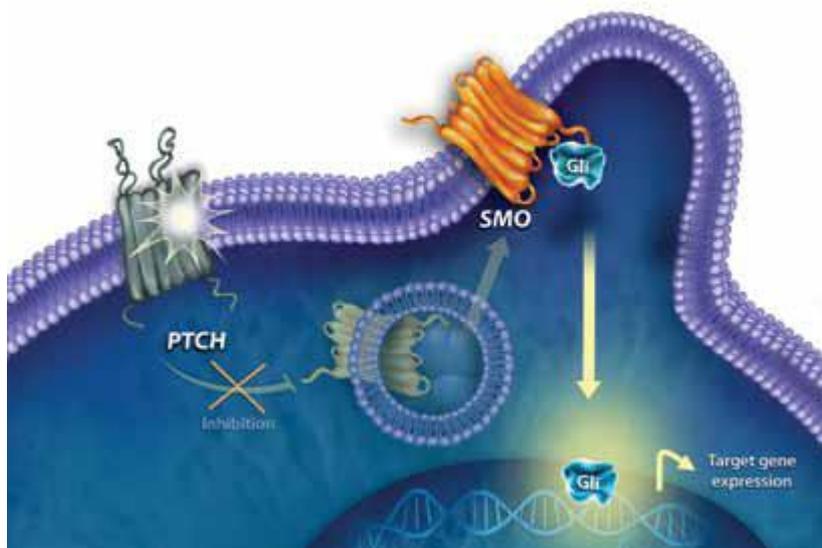


Abbildung 4: Pathologische Aktivierung des *Hedgehog*-Signalweges

Durch eine inaktivierende Mutation von PTCH wird die Hemmung von SMO aufgehoben. Infolge der Verschmelzung des SMO-tragenden Endosoms mit der Zellmembran wird SMO aktiviert. Die Aktivierung von SMO wiederum führt zur Aktivierung von Molekülen der GLI-Familie, welche das Signal in den Zellkern übertragen und dort die Expression der Hh-Zielgene bewirken. Eine solche pathologische Aktivierung führt zu unkontrollierter Zellproliferation und letztlich zur Entstehung von Tumoren (8, 15, 19).

Die Hemmung des *Hedgehog*-Signalweges durch Vismodegib

Auf der Bedeutung des Hh-Signalweges für die Entstehung des Basalzellkarzinoms basierte die Annahme, dass ein gezielter Eingriff in den Hh-Signalweg einen neuartigen therapeutischen Ansatz für eine ursächliche Therapie des BCC darstellen könnte (15). Diese Annahme liegt der klinischen Entwicklung des Hh-Signalweg-Inhibitors Vismodegib zugrunde.

Der oral verfügbare Wirkstoff bindet an das aktivierte SMO, wodurch dieses inaktiviert und der Hh-Signalweg unterbrochen wird. Als Folge unterbleibt die Weiterleitung des Signals in den Zellkern und die Expression der Hh-Zielgene kommt zum Erliegen (siehe Abbildung 5). Der treibende Einfluss des Hh-Signalweges auf die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen wird so durch Vismodegib unterbunden (8, 15).

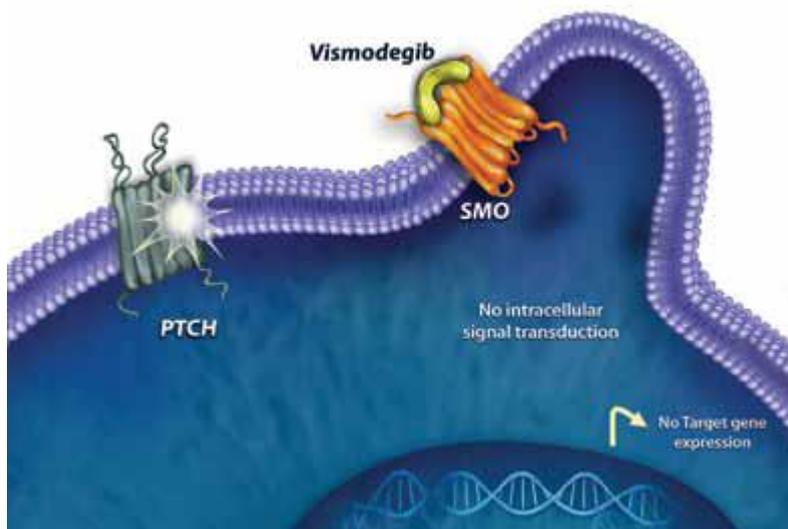


Abbildung 5: Hemmung des *Hedgehog*-Signalweges durch Vismodegib

Durch die Bindung von Vismodegib an das aktivierte SMO wird dieses inaktiviert und der Hh-Signalweg unterbrochen. Damit erfolgt keine Weiterleitung des Signals in den Zellkern und somit auch keine Expression der Hh-Zielgene (8).

Vismodegib ist der erste zugelassene Vertreter der innovativen Wirkstoffklasse der *Hedgehog*-Signalweg-Inhibitoren und ermöglichte erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (*locally advanced Basal Cell Carcinoma, laBCC*) und symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (*symptomatic metastatic Basal Cell Carcinoma, smBCC*) (3, 26, 27). Die klinischen zur Zulassung führenden Daten der Studie wurden im *New England Journal of Medicine* publiziert (1, 2) und wie folgt kommentiert (4): „*It is a landmark day for patients with basal-cell carcinoma and all those involved in their care — the greatest advance in therapy yet seen for this disease.*“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Seit seiner Zulassung vor zwei Jahren stellt Vismodegib eine etablierte und gut untersuchte Therapieoption dar (28-32). Erst kürzlich konnte in der größten Studie an Patienten mit fortgeschrittenem BCC (MO25616 STEVIE) das Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit von Vismodegib aus der Zulassungsstudie SHH4476g (ERIVANCE) bestätigt und im angesehenen Journal *The Lancet* publiziert werden (28, 29).

Resistenzentwicklung unter der Behandlung mit Vismodegib

Obwohl das Basalzellkarzinom eine hohe Mutationsrate von bis zu 90% aufweist, ist die Resistenzentwicklung unter der zielgerichteten Vismodegib-Therapie als vergleichsweise selten einzustufen. Dies kann zum einen durch die absolute Abhängigkeit des BCC vom Hh-Signalweg oder aber auch durch den niedrigen Selektionsdruck und das langsame Wachstumspotential des Basalzellkarzinoms begründet sein (21, 33, 34). Die in den letzten beiden Jahren in der Fachliteratur veröffentlichten Erkenntnisse zu dieser Thematik beruhen auf Einzelfallberichten (28, 33-35), sodass die Relevanz von Resistenzen gegenüber der Substanzklasse der Hh-Inhibitoren für den Therapieerfolg derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann (28).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im August 2015 wurde mit Sonidegib (Odomzo[®]) ein weiterer Hh-Signalweg-Inhibitor mit identischem Wirkmechanismus für laBCC-Patienten durch die EMA zugelassen (siehe Tabelle 2-3). Die Zulassung eines weiteren Hh-Inhibitors innerhalb eines Jahres bestätigt das Potential des seitens der Firma Roche Pharma AG (kurz ROCHE) erstmals den Patienten zur Verfügung gestellten, innovativen Therapieansatzes der Hh-Inhibition und die Bedeutung für die Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms.

In Tabelle 2-3 sind alle derzeit in Deutschland zugelassenen medikamentösen Verfahren zur Behandlung von BCC aufgelistet. Während die für laBCC-Patienten zugelassenen Arzneimittel Vismodegib und Sonidegib oral verabreicht werden, werden die weiteren genannten Therapien für die Behandlung des Basalzellkarzinoms topisch appliziert. Die topischen Therapieoptionen finden Anwendung bei oberflächlichen (superfiziellen) und für Metvix[®] zusätzlich zu den superfiziellen auch nodulären Basalzellkarzinomen. Dabei verfügen Efudix[®], Aldara[®] und Metvix[®] über eine Zulassung für das BCC, ohne dass laBCC oder smBCC explizit benannt ist. Auch sind vielfältige Einschränkungen zu beachten.

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung des BCC

Arzneimittel	Zugelassenes Anwendungsgebiet (4.1 der Fachinformation)
--------------	---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Zugelassenes Anwendungsgebiet (4.1 der Fachinformation)
Efidix [®] 5% Creme (Fluorouracil) (36)	<p>Efidix ist ein topisches Zytostatikum.</p> <p>Efidix wird angewendet bei Erwachsenen.</p> <p>Prä maligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen. Als Behandlungsversuch kann Efidix[®] statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efidix sich bei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.</p>
Aldara [®] 5% Creme (Imiquimod) (37)	<p>Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von:</p> <p>Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen</p> <p>Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen</p> <p>Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.</p>
Metvix [®] 160 mg/g Creme (Methyl [5-amino-4-oxopentanoat]) (38)	<p>Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden.</p> <p>Nur zur Behandlung von oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen, für deren Behandlung andere verfügbare Therapien aufgrund der möglichen Morbidität im Zusammenhang mit der Behandlung und der geringen kosmetischen Ergebnisse nicht geeignet scheinen, wie etwa Läsionen im mittleren Gesichtsbereich oder an den Ohren, Läsionen auf schwer sonnegeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen.</p> <p>Zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen), wenn eine chirurgische Entfernung als weniger geeignet angesehen wird.</p> <p>Metvix wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren.</p>
Odomzo [®] 200 mg Hartkapseln (Sonidegib) (39) ^a	<p>Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.</p>
<p>^a Odomzo[®] (Sonidegib) ist auf dem deutschen Markt bisher nicht verfügbar (Lauer-Taxe; Stand: 11.11.2015)</p>	

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom veranlasste die FDA und die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase II-Studie (SHH4476g ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen (40, 41). Die FDA gewährte Vismodegib im Zulassungsverfahren den Status eines „Priority Reviews“ und brachte hiermit zum Ausdruck, dass Vismodegib als ein großer therapeutischer Fortschritt eingestuft wird in einer Indikation, in der bisher keine adäquaten Therapien zur Verfügung stehen (42, 43).

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erivedge [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (laBCC). <p><u>Abschnitt 5.1 spezifiziert die Indikationen smBCC und laBCC wie folgt:</u></p> <p>Ein metastasiertes Basalzellkarzinom wurde definiert als ein Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphknoten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe ausgebreitet hat. Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde, oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte), und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war.</p>	nein	12.07.2013	A
Quellen: Fachinformation Erivedge [®] Stand: Mai 2015 (44) a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vismodegib ist unter „besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 zugelassen. Für die Konvertierung in eine „normale“ Zulassung musste ROCHE folgenden Unterlagen einreichen (45):

- *Eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation,*
- *eine finale Analyse der ERIVANCE-Studie (SHH4476g) und*
- *eine Interimsanalyse der STEVIE-Studie (MO25616) mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr.*

Diese Unterlagen wurden der EMA im Juni 2014 fristgerecht vorgelegt und im Dezember 2014 genehmigt (46, 47).

- *Weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der STEVIE-Studie*

Der finale Studienreport (*Clinical Study Report, CSR*) der MO25616 STEVIE-Studie mit 1.200 Patienten wird erst Anfang 2016 vorliegen. Im Rahmen des jährlichen Verlängerungsverfahrens wurde durch die EMA eine Fristverlängerung bis Q1/2016 genehmigt (47). In diesem vorliegenden Dossier werden alle Materialien berücksichtigt, die bis zum Datum der Einreichung der EMA eingegangen sind. Alle später vorliegenden Unterlagen werden für die darauffolgende Stellungnahme und die Anhörung verwendet.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden den folgenden Quellen entnommen:

- CHMP Erivedge – vismodegib. Summary of opinion (initial authorization) (40),
- FDA Drug Approval Package for Application Number 203388 – Erivedge (vismodegib) Capsule (41),
- FDA NDA 203388 Priority Review Designation (42),
- Fachinformation Erivedge[®] (44),
- European Public Assessment Report (EPAR) zu Erivedge[®] (45).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen für die administrativen und regulatorischen Angaben sind interne Datenbanken der Fa. Hoffmann-La Roche Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Vismodegib wurde auf die Fachinformation von Vismodegib (44), den *Clinical Overview* (48) sowie auf Sekundärliteratur, die per Handsuche in wissenschaftlichen Fachportalen identifiziert wurde, zurückgegriffen.

Die von der EMA in der Indikation Basalzellkarzinom zugelassenen *Hedgehog*-Inhibitoren sind Vismodegib und Sonidegib (49). Sonidegib (Odomzo[®]) ist für Patienten mit fortgeschrittenem BCC in Deutschland nicht verfügbar.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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):2171-9.

2. 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):1164-72.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Smartsearch AMIS-Datenbank (aufgerufen am 14.12.2015) 2015. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>.
4. Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2225-6.
5. Rudin CM HC, Laterra J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1173-8.
6. Yauch RL GS, Scales SJ, et al. A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature.* 2008;455(406-10).
7. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature.* 2004;432(7015):324-31.
8. Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(12):1026-33.
9. Maeda Y, Nakamura E, Nguyen MT, Suva LJ, Swain FL, Razzaque MS, et al. Indian Hedgehog produced by postnatal chondrocytes is essential for maintaining a growth plate and trabecular bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6382-7.
10. Clark AM, Garland KK, Russell LD. Desert hedgehog (Dhh) gene is required in the mouse testis for formation of adult-type Leydig cells and normal development of peritubular cells and seminiferous tubules. *Biol Reprod.* 2000;63(6):1825-38.
11. Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Dev Biol.* 1999;205(1):1-9.
12. Miura H, Kusakabe Y, Sugiyama C, Kawamatsu M, Ninomiya Y, Motoyama J, et al. Shh and Ptc are associated with taste bud maintenance in the adult mouse. *Mech Dev.* 2001;106(1-2):143-5.
13. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.* 2001;10(7):757-62.
14. Wicking C, McGlenn E. The role of hedgehog signalling in tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2001;173(1):1-7.
15. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(10):743-54.
16. Hutchin ME, Kariapper MS, Grachtchouk M, Wang A, Wei L, Cummings D, et al. Sustained Hedgehog signaling is required for basal cell carcinoma proliferation and

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- survival: conditional skin tumorigenesis recapitulates the hair growth cycle. *Genes Dev.* 2005;19(2):214-23.
17. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science.* 1996;272(5268):1668-71.
 18. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(6):303-12.
 19. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. *Clin Cancer Res.* 2010;16(13):3335-9.
 20. Rudin CM. Beyond the scalpel: targeting hedgehog in skin cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(1):1-3.
 21. Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(4):237-50.
 22. Kallassy M, Toftgard R, Ueda M, Nakazawa K, Vorechovsky I, Yamasaki H, et al. Patched (ptch)-associated preferential expression of smoothed (smoh) in human basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res.* 1997;57(21):4731-5.
 23. Teh MT, Blaydon D, Chaplin T, Foot NJ, Skoulakis S, Raghavan M, et al. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. *Cancer Res.* 2005;65(19):8597-603.
 24. Undén AB, Zaphiropoulos PG, Bruce K, Toftgard R, Stahle-Backdahl M. Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1997;57(12):2336-40.
 25. So PL, Tang JY, Epstein EH. Novel investigational drugs for basal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(9):1099-112.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-017 - Vismodegib zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms: Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (04.07.2012). Berlin; 2012.
 27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index L01XX: Other antineoplastic agents (aufgerufen am 22.05.2013)2012. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX&showdescription=no.
 28. Basset-Seguín N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of Hedgehog pathway inhibitors in Basal cell carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(3):633-41.
 29. Berking C, Hauschild A, Kolbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(22):389-95.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Bowers B, Basset-Seguin N, Colver GB, Finlay A, Neumann M, Ulrich C, et al. Guideline for the Management of BASAL CELL CARCINOMA. European Dermatology Forum. 2008:1-17.
31. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines -Basal cell carcinoma of the skin. Journal of the German Society of Dermatology (JDDG). 2013;11 (Supplement 3):11-6.
32. NCCN Guidelines. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015.
33. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. Cancer Cell. 2015;27(3):342-53.
34. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguin N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. Cancer Cell. 2015;27(3):327-41.
35. Chang AL, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced Basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2012;148(11):1324-5.
36. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Efudix[®] 5% Creme (Stand Mai 2015). 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 15.10.2015).
37. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Aldara[®] 5% Creme (Stand Februar 2015). 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 15.10.2015).
38. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Metvix[®] 160mg/g Creme (Stand 29. Mai 2015). 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 15.10.2015).
39. European Medicines Agency (EMA). Odomzo: EPAR Product Information (Stand der Information: 02/09/2015). 2015. p. 37.
40. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency. 2013.
41. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm (aufgerufen am 19.10.2015).
42. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration (FDA). NDA 203388 Priority Review Designation. In: Application Number: 203388Orig1s000 Administrative and Correspondence Documents (2012). 2011.
43. Department of Health and Human Services. Prescription Drug User Fee Act; Public Meeting. Food and Drug Administration. 2011:56201-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

44. Roche Pharma AG. Fachinformation Erivedge[®] 150 mg Hartkapseln (Stand Mai 2015). 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de> (aufgerufen am 19.08.2015).
45. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) zu Erivedge[®]: Anhänge I-IV, Stand der Information: 10/2015. 2015. p. 40.
46. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation for Erivedge (18 December 2014; Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). 2014. p. 4.
47. European Medicines Agency (EMA). CHMP Type II variation assessment report for Erivedge (20 December 2014; Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]). 2014. p. 25.
48. Roche Registration Limited. Marketing Application Vismodegib - RO5450815. Clinical Overview. 2011.
49. European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports - Find medicines: Screenshot der Suche nach Hedgehog-Inhibitoren (aufgerufen am 14.12.2015). 2015. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.