

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Vismodegib (Erivedge<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.07.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Darstellung des inaktiven Hedgehog-Signalwegs.....	7
Abbildung 2: Darstellung des aktivierten Hedgehog-Signalwegs .....	8
Abbildung 3: Pathologische Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs .....	9
Abbildung 4: Hemmung des Hedgehog-Signalwegs durch Vismodegib.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AK	Aktinische Keratose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma)
Bcl2	B-cell lymphoma protein 2
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Association
GLi	Gliomaassoziiertes Onkogen
Hh	Hedgehog
IGF2	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor) 2
laBCC	lokal fortgeschrittenes (locally advanced) Basalzellkarzinom
PTCH	Patched Homolog
PZN	Pharmazentralnummer
sBCC	superfizielles Basalzellkarzinom
smBCC	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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Vismodegib
<b>Markenname:</b>	Erivedge®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX43

*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	150 mg je Hartkapsel	28 Hartkapseln

### 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 ist der erste Wirkstoff, welcher für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC) oder symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (smBCC) zugelassen worden ist. Die klinischen Daten wurden im renommierten New England Journal of Medicine publiziert [1, 2] und wie folgt kommentiert [3]: “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.”

Vismodegib ist darüber hinaus auch der erste zugelassene Vertreter der neuen und innovativen Wirkstoffklasse der Hedgehog(Hh)-Signalweg-Inhibitoren und ermöglicht erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapie des laBCC und smBCC [4-6]. Die anderen in Deutschland zur Behandlung des BCC zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für diese Indikationen. Es handelt sich ausschließlich um topisch anzuwendende Arzneimittel für weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC (siehe Tabelle 2-3).

#### Die Bedeutung des Hedgehog-Signalweges

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

#### Die Funktionsweise des Hedgehog-Signalweges

Die wichtigsten Komponenten des Hedgehog-Signalweges beim Menschen sind:

- (1) der interzelluläre Botenstoff Hedgehog (Hedgehog-Ligand),
- (2) der in der Zellmembran lokalisierte Hh-Rezeptor Patched-Homolog-1 (PTCH),
- (3) das für die Signalweiterleitung verantwortliche Molekül Smoothed (SMO), welches normalerweise in der Membran intrazellulärer Endosomen gebunden ist, und

(4) intrazelluläre Signalmoleküle, insbesondere die Moleküle der GLi (Gliomaassoziiertes Onkogen)-Familie, welche die Expression der Zielgene des Hh-Signalwegs im Zellkern steuern.

Bei Abwesenheit des Botenstoffes Hh verhindert der Rezeptor PTCH, dass das Endosom, welches SMO trägt, mit der Zellmembran verschmilzt und hemmt somit die Aktivierung von SMO. Ohne Aktivierung von SMO findet die weitere intrazelluläre Signalübertragung nicht statt (Abbildung 1).

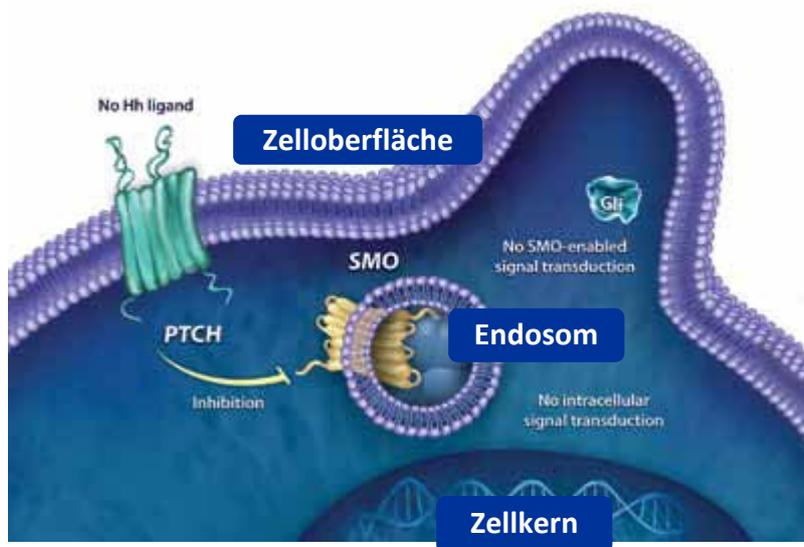


Abbildung 1: Darstellung des inaktiven Hedgehog-Signalwegs

In Abwesenheit des Hedgehog (Hh)-Liganden hemmt Patched (PTCH) Smoothed (SMO) und der Hedgehog-Signalweg wird unterdrückt. SMO verbleibt entfernt von der Zelloberfläche in Endosomen [8]. Es kommt zu keiner Signalübermittlung innerhalb der Zelle. Gli: intrazelluläre Signalmoleküle.

Durch die Bindung von Hh an den Rezeptor PTCH wird die Hemmung von SMO aufgehoben. In der Folge verschmilzt das Endosom, welches SMO trägt, mit der Zellmembran, was die Aktivierung von SMO bewirkt. 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 Zielgene des Hh-Signalwegs bewirken [13, 14] (Abbildung 2). 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, Wachstum und Vermehrung, sowie dem Überleben von Zellen beteiligt [8, 15].

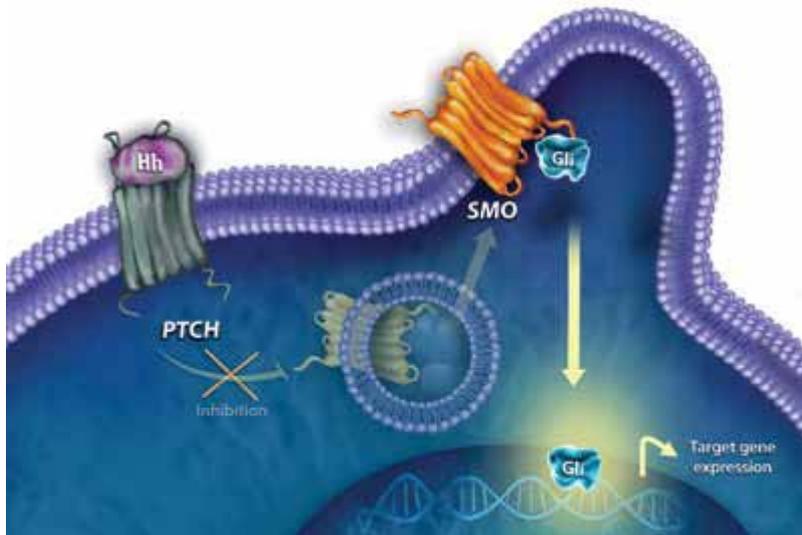


Abbildung 2: Darstellung des aktivierten Hedgehog-Signalwegs

Bei Bindung des Hedgehog (Hh)-Liganden wird die Hemmung von Smoothened (SMO) durch Patched (PTCH) aufgehoben und der Hedgehog-Signalweg wird aktiviert, indem das SMO-tragende Endosom mit der Zellmembran verschmilzt [8]. 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.

### 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 somit zu einer unkontrollierten Zellproliferation und in letzter Konsequenz zur Entstehung von Tumoren. 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“) [16].

Eine Liganden-abhängige Signalübertragung wird durch Überproduktion des Botenstoffes Hh, z. B. durch Tumorzellen, verursacht und wurde bei Ovarial-, Kolorektal- und Pankreaskarzinom beobachtet. Eine Liganden-unabhängige Signalübertragung wird durch Mutation von Komponenten des Hh-Signalweges, z. B. von PTCH (Abbildung 3), verursacht. Solche Mutationen führen dazu, dass SMO, und damit die Signalübertragung in den Zellkern, dauerhaft aktiviert wird [15-18]. 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 BCC [19-22] pathologisch aktiv vorliegt. Der pathologisch aktivierte Hh-Signalweg gilt somit als der wichtigste molekulare Treiber des BCC [15, 23, 24].

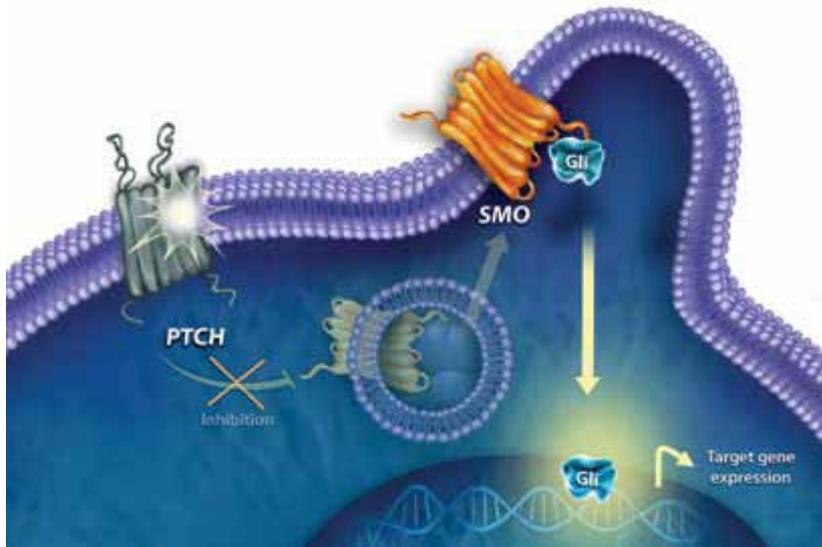


Abbildung 3: Pathologische Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs

Durch eine inaktivierende Mutation von PTCH wird die Hemmung von SMO aufgehoben. Durch die 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 [8, 15, 17]. Eine solche pathologische Aktivierung führt zu unkontrollierter Zellproliferation und letztlich zur Entstehung von Tumoren.

### Die Hemmung des Hedgehog-Signalweges durch Vismodegib

Auf der Bedeutung des Hh-Signalweges für die Entstehung des Basalzellkarzinoms basiert 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 von Hh-Signalweg-Inhibitoren zugrunde.

Vismodegib ist der erste auf dem Markt verfügbare Hh-Signalweg-Inhibitor, der eine zielgerichtete medikamentöse Therapie des laBCC und smBCC ermöglicht. Der oral verfügbare, niedermolekulare 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 (Abbildung 4). Der treibende Einfluss des Hh-Signalweges auf die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen wird so durch Vismodegib unterbunden [8, 15].

Für die Therapie der seltenen Indikation laBCC und der sehr seltenen Indikation smBCC stehen bisher keine zugelassenen medikamentösen oder etablierten nicht-medikamentösen Therapien zur Verfügung. Für die von laBCC oder smBCC betroffenen Patienten besteht deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf. Mit Vismodegib steht für diese kleine Patientengruppe nun erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, welches eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ermöglicht.

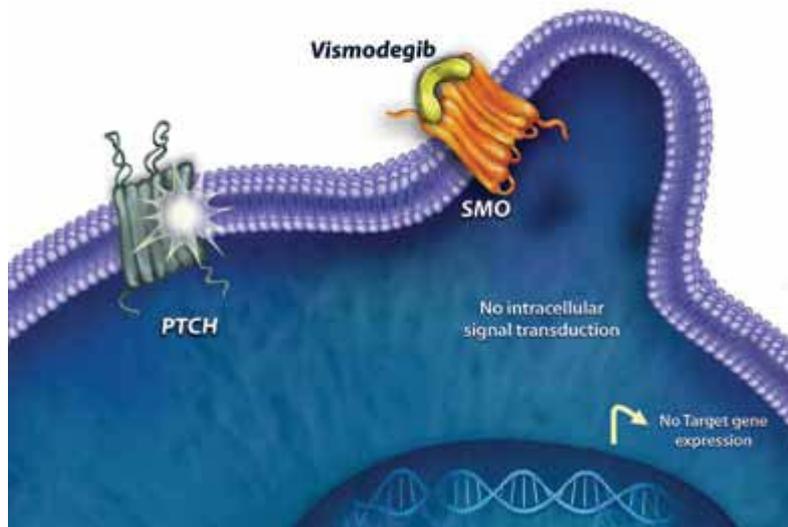


Abbildung 4: Hemmung des Hedgehog-Signalwegs durch Vismodegib

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].

*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.*

Vismodegib ist der erste Wirkstoff, welcher für die Behandlung von Patienten mit laBCC oder smBCC zugelassen worden ist und ist der erste zugelassene Vertreter der neuen und innovativen Wirkstoffklasse der Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren [4-6]. Die anderen in Deutschland zur Behandlung des BCC zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für die Indikationen laBCC und/oder smBCC. Es handelt sich ausschließlich um topisch anzuwendende Arzneimittel für weniger fortgeschrittene, frühere Stadien des BCC (siehe Tabelle 2-3).

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen und die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die FDA als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-2-Studie die Zulassung zu erteilen [25, 26]. Die FDA gewährte Vismodegib im Zulassungsverfahren sogar den Status einer Priority Reviews [27]. Dieser Status wird nur Arzneimitteln gewährt, die einen großen therapeutischen Fortschritt darstellen oder die in einer Indikation, in der bisher keine adäquaten Therapien existierten, eine Behandlung ermöglichen [28]. Die FDA ist auf Grund der sehr niedrigen Inzidenzrate und dem beobachteten Behandlungseffekt bei laBCC

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und smBCC sogar davon überzeugt, dass eine zweite Studie in diesen Populationen praktisch unmöglich ist [29].

Vismodegib erfüllt damit die Charakteristika eines „Solisten“ [30]. Das relationale Konzept der frühen Nutzenbewertung ist für die Beurteilung von Vismodegib deshalb eigentlich nicht durchführbar [31].

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung des BCC

Arzneimittel	Zugelassenes Anwendungsgebiet (4.1 der Fachinformation)
Efidix <sup>®</sup> 5% Creme [32] (5-Fluorouracil topisch)	Prä maligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen. Als Behandlungsversuch kann Efidix <sup>®</sup> statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung <u>oberflächlicher Basaliome</u> 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 <sup>®</sup> 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.
Aldara <sup>®</sup> 5% Creme [33] (Imiquimod)	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen <u>Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC)</u> bei Erwachsenen 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.
Metvix <sup>®</sup> 160 mg/g Creme [34] (Methyl (5-amino-4-oxopentanoat))	Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden. Nur zur Behandlung von <u>oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen</u> , 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 sonnengeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen. Zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen), wenn eine chirurgische Entfernung als weniger geeignet angesehen wird.

## 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Erivedge® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom</li> <li>• lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> <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>	12.07.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Die Zulassung von Vismodegib ist eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“. Gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss Roche die folgenden Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abschließen [35]:

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Roche muss bis Juni 2014 eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der ERIVANCE-Studie und eine Interimsanalyse der STEVIE-Studie mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr vorlegen.
- Roche muss bis Juni 2015 weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom aus der finalen Analyse der STEVIE-Studie vorlegen.

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen und die überzeugende Wirksamkeit von Vismodegib in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil veranlasste sowohl die FDA (Priority Review) als auch die EMA, Vismodegib bereits auf Basis einer einarmigen Phase-2-Studie (ERIVANCE) die Zulassung zu erteilen [25-27].

Das CHMP kommentiert [26]: „A conditional marketing authorisation is granted to a medicinal product that fulfils an unmet medical need when the benefit to public health of immediate availability outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required.”

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

Fachinformation Erivedge® [35].

FDA Drug Approval Package for Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule [25].

FDA NDA 203388 Priority Review Designation [27].

CHMP Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation) [26].

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, welches nach einer Operation rezidiert ist oder die für eine Operation nicht geeignet sind, und die für eine Strahlentherapie nicht geeignet sind.</p> <p><i>ERIVEDGE™ capsule is indicated for the treatment of adults with metastatic basal cell carcinoma, or with locally advanced basal cell carcinoma that has recurred following surgery or who are not candidates for surgery, and who are not candidates for radiation.</i></p>	30.01.2012	A
Mexiko	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die für die eine Operation nicht geeignet sind. (Orphan-Status)</p> <p><i>Erivedge<sup>®</sup> is indicated for the treatment of adult patients with advanced basal cell carcinoma who are not candidates for surgery.</i></p>	30.10.2012	A
Israel	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, welches nach einer Operation rezidiert ist oder die für eine Operation nicht geeignet sind, und die für eine Strahlentherapie nicht geeignet sind.</p> <p><i>Erivedge is indicated for the treatment of adults with metastatic basal cell carcinoma, or with locally advanced basal cell carcinoma that has recurred following surgery or who are not candidates for surgery, and who are not candidates for radiation.</i></p>	13.02.2013	A
Korea	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem</p>	12.03.2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>Basalzellkarzinom, die keine Kandidaten für eine Operation oder Strahlentherapie sind (eingeschlossen die Patienten, die nicht Kandidaten für eine Operation und eine Strahlentherapie sind nachdem das mBCC oder laBCC nach einer Operation wieder auftritt).</p> <p><i>Erivedge is indicated for the treatment of the patients with Metastatic basal cell carcinoma, or with local advanced basal cell carcinoma who are not candidate for surgery, and who are not candidates for radiation (including the patients who are not candidates for surgery, and who are not candidates for radiation among the mBCC or laBCC that has recurred following surgery)</i></p>		
Australien	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt ist.</p> <p><i>ERIVEDGE is indicated for the treatment of adult patients with metastatic basal cell carcinoma, or with locally advanced basal cell carcinoma where surgery and/or radiation therapy are not appropriate.</i></p>	10.05.2013	A
Ecuador	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine Operation nicht geeignet ist.</p> <p><i>Erivedge is indicated for the treatment of adult patients with advanced basal cell carcinoma for whom surgery is inappropriate.</i></p>	08.05.2013	A
Schweiz	<p>Erivedge<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.</p>	22.05.2013	A
Kanada	<p>Erivedge<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit histologisch bestätigtem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fort-</p>	10.07.2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>geschrittenem Basalzellkarzinom, das nicht für Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.</p> <p><i>ERIVEDGE is indicated for the treatment of adult patients with histologically confirmed metastatic basal cell carcinoma or locally advanced basal cell carcinoma inappropriate for surgery or radiotherapy.</i></p>		
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p> <p>Stand: 16.07.2013</p>			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Quellen, die für die Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes:

- USA: Fachinformation [36]
- Mexiko: Fachinformation [37]
- Israel: Fachinformation [38]
- Korea: EU-Risikomanagementplan Version 7.2 [39], Tabelle 26
- Australien: Fachinformation [40]
- Ecuador: Fachinformation [41]
- Schweiz: Fachinformation [42]
- Kanada: Fachinformation [43]

### 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 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Vismodegib wurde auf die Fachinformation von Vismodegib [35], den Clinical Overview [44] sowie auf Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben), die per Handsuche in wissenschaftlichen Fachportalen (PubMed; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) identifiziert wurde, zurückgegriffen.

Bei einer Suche nach zugelassenen Hedgehog-Inhibitoren in der AMIS-Datenbank [4] und unter zu Hilfenahme des trunkierten ATC-Code von Vismodegib (L01XX-, Gruppe der antineoplastischen Arzneimittel, [6]) konnten keine Substanzen abgesehen von Vismodegib [6] ermittelt werden, die der Klasse der Hedgehog-Inhibitoren zugeordnet werden könnten.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [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. *New England Journal of Medicine*. 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. Epub 2009/09/04.
- [3] Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2225-6. Epub 2012/06/08.
- [4] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Smartsearch AMIS-Datenbank 2013 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>.
- [5] 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. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index L01XX: Other antineoplastic agents. 2012 [Zugriffsdatum: 22.05.2013]. Verfügbar unter: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX&showdescription=no](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX&showdescription=no).
- [7] Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*. 2004;432(7015):324-31. Epub 2004/11/19.
- [8] Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(12):1026-33. Epub 2006/12/02.
- [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. Epub 2007/04/06.
- [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. *Biology of reproduction*. 2000;63(6):1825-38. Epub 2000/11/25.

- [11] Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Developmental biology*. 1999;205(1):1-9. Epub 1999/01/12.
- [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. *Mechanisms of development*. 2001;106(1-2):143-5. Epub 2001/07/27.
- [13] Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Human molecular genetics*. 2001;10(7):757-62. Epub 2001/03/21.
- [14] Wicking C, McGlinn E. The role of hedgehog signalling in tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2001;173(1):1-7. Epub 2001/10/02.
- [15] Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(10):743-54. Epub 2008/09/25.
- [16] Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(6):303-12. Epub 2009/05/16.
- [17] 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. Epub 2010/05/05.
- [18] Rudin CM. Beyond the scalpel: targeting hedgehog in skin cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(1):1-3. Epub 2010/01/07.
- [19] Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(4):237-50.
- [20] Kallassy M, Toftgard R, Ueda M, Nakazawa K, Vorechovsky I, Yamasaki H, et al. Patched (ptch)-associated preferential expression of smoothened (smoh) in human basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res*. 1997;57(21):4731-5. Epub 1997/11/14.
- [21] 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. Epub 2005/10/06.
- [22] 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. Epub 1997/06/15.
- [23] 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 survival: conditional skin tumorigenesis recapitulates the hair growth cycle. *Genes & development*. 2005;19(2):214-23. Epub 2004/12/31.
- [24] So PL, Tang JY, Epstein EH. Novel investigational drugs for basal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(9):1099-112. Epub 2010/07/29.
- [25] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package for: Application Number 203388 - Erivedge (vismodegib) Capsule. 2012 [Zugriffsdatum: 14.05.2013]. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000TOC.cfm).
- [26] Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Erivedge - vismodegib. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/263262/2013. London: European Medicines Agency; 2013.
- [27] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration (FDA): NDA 203388 Priority Review Designation, 2011. In: Application Number: 203388Orig1s000 Administrative and Correspondence Documents. 2012

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [Zugriffsdatum: 23.04.2013]:[114-5 pp.]. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203388Orig1s000Admincorres.pdf).
- [28] Department of Health and Human Services. Prescription Drug User Fee Act; Public Meeting. Food and Drug Administration; 2011. S. 56201-5.
- [29] Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. U.S. Food and drug administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic Basal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2013;19(9):2289-93. Epub 2013/03/22.
- [30] Deutscher Bundestag - 17. Wahlperiode. Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Berlin: Deutscher Bundestag; 2010.
- [31] Schwartz FW. VISMODEGIB – Stellungnahme zu den FRAGEN für den GBA. 2012.
- [32] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Efudix 5 % Creme. Fachinformation [online]. 2009;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [33] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Aldara 5% Creme. Fachinformation [online]. 2010;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [34] Galderma Laboratorium GmbH. Metvix® 160mg/g Creme. Fachinformation [online]. 2010;URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 15.05.2013].
- [35] Roche Pharma AG. Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Fachinformation Deutschland 05.2013. 2013.
- [36] Genentech USA Inc. Full Prescribing Information Erivedge. 2012.
- [37] Productos Roche SA de CV. Extended Prescription Information Erivedge® (f.f. Capsules). 2012.
- [38] Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd. Erivedge®. 2013.
- [39] Roche Pharma AG. EU-Risikomanagementplan Erivedge (RO5450815) Version 7.2. 2013.
- [40] Roche Products Pty Limited. Australian Product Information Erivedge®. 2013.
- [41] Roche Ecuador S.A. Erivedge®. Vismodegib. Product Information SAMCA/English. 2011.
- [42] Roche Pharma (Schweiz) AG. Erivedge® Kapseln 150 mg. Arzneimittelfachinformation (Swiss Prescribing Information). 2013.
- [43] Hoffmann-La Roche Limited. Product Monograph ERIVEDGE™ (vismodegib) Capsules, 150 mg. 2013.
- [44] Roche Registration Limited. Marketing Application Vismodegib - RO5450815. Clinical Overview. 2011.