



(20731) ODOMZO, Sun Pharma Switzerland Ltd

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Oktober 2020

1 Zulassung Swissmedic

ODOMZO wurde von Swissmedic per 30. Juni 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Odomzo ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), das mit einer kurativen chirurgischen Behandlung oder einer radiologischen Therapie nicht behandelt werden kann.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Sonidegib ist ein potenter, selektiver und oral bioverfügbarer Smoothened-Antagonist (Smo-Antagonist). Smo ist ein G-Protein-gekoppeltes Rezeptorähnliches Molekül, das den Hedgehog-Signalweg (Hh-Signalweg) positiv reguliert. Die Aktivierung von Smo über den Hh-Signalweg ist mit der Pathogenese verschiedener Krebsarten einschliesslich des Basalzellkarzinoms (BCC) verknüpft.

Studie 1

Migden MR et al., Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 June; 16(6): 716-28.

Die BOLT-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte (1:2), doppelblinde Phase II Studie, in der die Wirksamkeit von 200 mg und 800 mg Sonidegib bei lokal fortgeschrittenem (laBCC) und bei metastasierendem Basalzellkarzinom (mBCC) untersucht wurde.

Patienten: 230 Patienten wurden in der Zeit von Juli 2011- Januar 2013 randomisiert – 79 in den 200 mg Sonidegib-Arm und 151 in den 800 mg Sonidegib-Arm.

Einschlusskriterien:

- Histologisch bestätigtes laBCC, das weder bestrahlt noch operiert werden kann
- mBCC, bei dem alle zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind
- Keine andere vorangehende Therapie mit einem anderen Hedgehog Pathway Inhibitor
- ECOG Performance Status Grad 0, 1 und 2
- Definierte Blut-, Leber- und Nierenwerte

Intervention: Die Patienten wurden täglich mit einer Dosis von 200 mg oder 800 mg Sonidegib zum Einnehmen behandelt. Behandlungsunterbrüche bis zu 21 Tagen waren erlaubt. Die Patienten, die 800 mg erhielten, durften die Dosis bei Bedarf auf 400 mg und weiter auf 200 mg reduzieren. Auch bei Patienten mit 200 mg war eine Dosisreduktion erlaubt, was auf Wechsel zu Placebo definiert wurde.

Resultate: Im 200 mg Arm wurden 40 (50.6%) und im 800 mg Arm 104 (68.9%) Therapieabbrüche verzeichnet.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Als **primärer Endpunkt** wurde der Anteil an Patienten definiert, bei dem ein durch ein unabhängiges Review Komitee beurteiltes objektives Ansprechen (objective response rate, ORR) verzeichnet wurde. Beim Cut-Off im Juni 2013 haben 20 (36%, 95% CI 24–50) von 55 Patienten aus dem 200 mg Arm und 39 (34%, 25–43) von 116 Patienten aus dem 800 mg Arm ein objektives Ansprechen erreicht. Im 200 mg Arm zeigten somit 18 (43%, 95% CI 28–59) von den 42 Patienten mit einem laBCC und 2 (15%, 2–45) von 13 Patienten mit einem mBCC ein Ansprechen. Im 800 mg Arm waren es 35 (38%, 95% CI 28–48) von 93 Patienten mit einem laBCC und 4 (17%, 5–39) von 23 Patienten mit einem mBCC, die ein Ansprechen zeigten.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 8.9 Monate. Fast alle Patienten nahmen die Behandlung während vier oder mehr Monaten ein.

Studie 2

Dummer R et al.: The 12-month analysis from Vasal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 113-25.

Diese Publikation enthält die Daten der Analyse, die 12 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten durchgeführt wurde (31. Dezember 2013). Dieser Zeitpunkt widerspiegelt eine mediane Beobachtungszeit von 20.0 Monaten.

Intervention: Wie oben unter Studie 1 beschrieben (tägliche Einnahme von 200 mg oder 800 mg Sonidegib oral).

Resultat: Zum Stichtag der 12-Monatsanalyse hatten 73.4% der Patienten aus dem 200 mg Arm und 80.1% aus dem 800 mg Arm die Behandlung abgebrochen. Die hauptsächlichsten Gründe waren unerwünschte Ereignisse (25.3%), Krankheitsprogression (29.1%) oder Patientenentscheid (8.9%).

Die Wirksamkeit der 12-Monatsanalyse war im Allgemeinen vergleichbar mit der primären Analyse. Die objektive Ansprechrate im 200 mg und im 800 mg Arm lag bei 57.6% respektive bei 43.8% beim laBCC und bei 7.7% respektive 17.4% beim mBCC. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug rund 4 Monate.

Von 94 Patienten (200 mg, n=38; 800 mg, n=56), die auf die Therapie ansprachen, hatten 18 (19.1%; 200 mg, n=7; 800 mg, n=11) eine Krankheitsprogression oder verstarben.

Gegenüber der primären Analyse stieg die mediane Dauer der Exposition im 200 mg Arm von 8.9 Monaten auf 11 Monate und blieb ähnlich im 800 mg Arm (6.5 versus 6.6 Monate). Von den Patienten im 200 mg Arm blieben 68.4% für 8 Monate oder länger in Behandlung.

Studie 3

Dummer R et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *British Journal of Dermatology* 2019; June, 182(6):1369-1378.

Diese Publikation enthält die Daten der 42-Monats-Analyse der BOLT-Studie. Die ORR wurde zur Baseline, nach 5, 9 und 17 Wochen bestimmt und danach im ersten Jahr alle 8 Wochen und im zweiten Jahr alle 12 Wochen.

Intervention: Wie oben unter Studie 1 beschrieben (tägliche Einnahme von 200 mg oder 800 mg Sonidegib oral).

Resultate: 230 Patienten wurden in der Zeit von Juli 2011- Januar 2013 randomisiert – 79 in den 200 mg Sonidegib-Arm und 151 in den 800 mg Sonidegib-Arm. Zum Stichtag der 42-Monats-Analyse hatten 92.4% der Patienten die Behandlung abgebrochen. Die hauptsächlichsten Gründe waren unerwünschte Ereignisse (29.1%), Krankheitsprogression (36.7%) bzw. Entscheidung des Arztes (12.7%). Beim 42-Monats-Cut-Off waren noch 8% (6 Patienten) aus dem 200 mg Arm und 3.3% (5 Patienten) aus dem 800 mg Arm in Behandlung.

Die objektive Ansprechrate im 200 mg- und im 800 mg Arm lag bei 56% respektive bei 46.1% beim laBCC und bei 8% respektive 17% beim mBCC. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug rund 4 Monate.

Die mediane Dauer der Exposition betrug 11 Monate.

Das mediane Überleben betrug zum 42-Monats-Datenschnittpunkt gemäss zentraler Beurteilung 22.1 Monate.

Bezüglich Sicherheit traten keine neuen Bedenken während der zusätzlichen 36-monatigen Nachbeobachtung seit der primären Analyse auf. Das Sicherheitsprofil von ODOMZO blieb in der 42-Monats-Analyse gleich wie in der primären Analyse.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der Bolt-Studie betrug die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren in der laBCC-Subgruppe 93.2% und in der mBCC-Subgruppe 69.3%. Die 200 mg Dosierung zeigte bei jedem Cut-Off Datum ein besseres Sicherheitsprofil mit einem tieferen Anteil an Grad 3/4 unerwünschten Arzneimittelwirkungen (43.0% vs. 64% zum Zeitpunkt 42 Monate) und weniger unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten (14.% vs. 14.7% zum Zeitpunkt 42 Monate).

Gemäss Fachinformation von ODOMZO sind die häufigsten unerwünschten UAW, die bei $\geq 30\%$ der Patienten aufgetreten sind, Muskelkrämpfe (54%), Alopezie (53%), Dysgeusie (46%), Ermüdung (41%), Übelkeit (39%), Diarrhö (32%), Muskuloskeletale Schmerzen (32%) und Gewichtsabnahme (30%).

Medizinische Leitlinien

European Dermatology Forum Guideline on the Treatment of BCC (Trakatelli M et al.: Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun; 24(3):312-29).

Zu ODOMZO: **Evidence level (3)** *Anti-smo agents are effective against locally advanced or metastatic BCC (Strength of recommendation A, Quality of evidence II-i).*

Swiss Medical Forum 2018; 18 (47): 889-892. Konklusion: «Durch die zielgerichtete Therapie mit Vismodegib und Sonidegib hat man heutzutage eine nichtinvasive Behandlungsoption mit hoher Ansprechrate und guter Krankheitsverlaufskontrolle beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten BZK. Bei Nebenwirkungen oder bei längerer Behandlungsdauer stellt die intermittierende Anwendung von Vismodegib eine gute Option dar, wobei weitere Studien die Wirksamkeit noch bestätigen müssen. »

AWMF: S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom, Aktualisierung 2017/2018

Empfehlungen:

- Bei lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten BZK soll in einem interdisziplinären Tumorboard die Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. Zudem soll die Möglichkeit des Einschlusses in eine klinische Studie geprüft werden. (starker Konsens)
- Bei multiplen BZK im Rahmen eines Basalzellkarzinomsyndrom soll eine Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren angeboten werden. (starker Konsens)
- Bei lokal-fortgeschrittenen BZK kann eine neoadjuvante Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. (starker Konsens)

Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma (USA 2018)

(Bichakjian et al., Am. Acad. Dermatol. March 2018)

Diese Leitlinie enthält eine ausführliche Zusammenfassung der Studiendaten zu Vismodegib und Sonidegib. Vismodegib wird dabei im Kontext der Therapie des laBCC und des mBCC genannt, Sonidegib einzig im Kontext des laBCC gemäss den von der FDA zugelassenen Indikationen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Ein direkter Vergleich zwischen ODOMZO und ERIVEDGE liegt nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Seit der letzten Verfügung vom 1. Juli 2019 liegen neu die Daten der 42-Monats-Analyse der BOLT-Studie vor. Diese zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit wie zum Zeitpunkt der primären Analyse der BOLT-Studie. Es trafen keine neuen Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung von ODOMZO auf.

Mit ERIVEDGE von Roche Pharma (Schweiz) AG ist ein weiterer Hedgehog-Inhibitor mit gleicher Wirkweise und Limitierung wie ODOMZO in der SL. Dem BAG liegen aktuell keine Daten vor, die auf einen Unterschied der Wirksamkeit von ODOMZO im Vergleich zur Wirksamkeit von ERIVEDGE hinweisen. Das BAG sieht daher die Wirksamkeit dieser beiden Arzneimittel als vergleichbar.

Die neu vorgelegten Daten für ODOMZO bestätigen Wirksamkeit und Sicherheitsprofil bei Langzeitanwendung. Da sich das Sicherheitsprofil während des letzten Jahres nicht verändert hat und der medizinische Bedarf für die Therapie des Basalzellkarzinoms hoch ist, nimmt das BAG ODOMZO unbefristet in die SL auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Gemäss Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von ODOMZO 200 mg und soll einmal täglich oral zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der darauffolgenden Mahlzeit, zu jeweils derselben Tageszeit, eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Die zur Verfügung stehenden Packungsgrössen zu 10 und zu 30 Kapseln decken eine Therapiedauer von 10 und von 30 Tagen ab.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

ODOMZO ist seit August 2015 von der EMA zugelassen.

ODOMZO ist seit Juli 2015 durch die FDA zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS/ Frankreich: geringer Zusatznutzen

Au même titre qu'ERIVEDGE, ODOMZO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

G-BA/ Deutschland: Zusatznutzen nur bei laBCC, nicht aber bei mBCC

Ein Zusatznutzen konnte gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie mit Vismodegib nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Die Nutzenbewertung erfolgte in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom entsprechend der von der EMA zugelassenen Indikation.

Medizinischer Bedarf

Bei lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Basalzellkarzinom besteht ein medizinischer Bedarf nach neuen wirksamen Therapien, da beide Formen respektive Stadien des Basalzellkarzinoms mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Gemäss der AWMF-Leitlinie 2017/2018 ist eine Metastasierung bei Basalzellkarzinom selten und tritt in 0.0028% bis 0.55% der Fälle auf. Wenn es zu einer Metastasierung komme, sei diese jedoch mit einer hohen Mortalität verbunden mit 87 Monaten mittlerer Überlebenszeit bei isolierter lymphogener Metastasierung und 24 Monaten bei hämatogener Metastasierung. Bevorzugt betroffen seien Muskulatur, Knochen, Lunge und Lymphknoten.

Bis Markteinführung von ERIVEDGE im Jahr 2013 war die Standardtherapie bei BCC Best Supportive Care. Mit ODOMZO und ERIVEDGE stehen zwei zielgerichtete medikamentöse Therapien für das fortgeschrittene BCC zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
ODOMZO ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), das mit einer kurativen chirurgischen Behandlung oder einer radiologischen Therapie nicht behandelt werden kann.
Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes. Kriterien für die Kostengutsprache:
 1. *Metastasierende Basalzellkarzinome.*
 2. *Lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome, bei denen chirurgische Massnahmen oder Strahlentherapie nicht angemessen sind:*
 - 2.a. *Zustand nach operativer Entfernung von mehreren (> 5) Basalzellkarzinomen, wenn sie im Rahmen eines genetischen Syndroms auftreten, wie z.B. dem Basalzellnävussyndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) oder im Rahmen von Xeroderma pigmentosum.*
 - 2.b. *Ein Basalzellkarzinom mit einem Durchmesser von mind. 10 mm, oder ein Basalzellkarzinom das nach zwei therapeutischen Eingriffen mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) rezidiviert ist oder in einem Körperbereich lokalisiert ist, wo ein Eingriff mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zu bleibenden, entstellenden Veränderungen führen würde. Problematische Lokalisationen in diesem Zusammenhang können z.B. der zentrale Gesichtsbereich oder die Ohren, aber auch genitale, perianale oder gelenknahe Prozesse (z. B. axillär) sein.*
 - 2.c. *Basalzellkarzinome, die bei der Diagnose weit fortgeschritten sind, bei denen mittels bildgebender Verfahren oder histologisch eine Invasion in benachbarten Strukturen, wie Knochen, Nerven, Muskulatur dokumentiert ist und eine Therapiemassnahme mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zweifelhaft ist.*
 - 2.d. *Basalzellkarzinome, die sowohl operativ und radiotherapeutisch vorbehandelt sind und wo aufgrund der Vorbehandlung die Tumorausdehnung klinisch auch unter Einsatz bildgebender Verfahren schwer abgrenzbar ist.*
 - 2.e. *Basalzellkarzinome bei Patienten, bei welchen Strahlentherapie kontraindiziert ist.*
 3. *Fortgeschrittene Basalzellkarzinome bei Patienten, bei welchen aufgrund einer internistischen Grunderkrankung eine Operation oder Strahlentherapie nicht zu verantworten wäre.*
- ohne Auflagen;
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ODOMZO/30 Kapseln/ 200 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	MTK [Fr.]
ERIVEDGE	28 Kapseln, 150 mg	5'509.20	1x täglich	5'985.35
ODOMZO	30 Kapseln, 200 mg	5'504.36	1x täglich	5'581.43
			TQV-Niveau	5'985.35
			TQV-Preis (FAP)	5'902.71 für 30 Kapseln

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 28. August 2020, Preisen aus 2 Referenzländern (D, F) und Wechselkursen zu Fr. 1.10/Euro. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
10 Kapseln, 200 mg*	Fr. 1'598.40
30 Kapseln, 200 mg	Fr. 4'795.20

*nur in F zugelassen

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
10 Kapseln, 200 mg	Fr. 1'782.99	Fr. 2'017.00
30 Kapseln, 200 mg	Fr. 5'348.96	Fr. 5'728.70