



(20731) ODOMZO, Sun Pharma Switzerland Ltd

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

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:

Sonidegib ist ein selektiver und oral bioverfügbarer Smoothed-Antagonist (Smo-Antagonist). Smo ist ein G-Protein-gekoppeltes Rezeptorähnliches Molekül, welches den Hedgehog-Signalübertragungsweg (Hh-Signalübertragungsweg) positiv reguliert. Die Aktivierung von Smo über den Hh-Signalweg führt zur Aktivierung und nuklearen Lokalisation der Glioma-Associated Oncogene-Transkriptionsfaktoren (GLI-Transkriptionsfaktoren) und ist mit der Pathogenese verschiedener Krebsarten einschliesslich des Basalzellkarzinoms (BCC) verknüpft. Sonidegib bindet mit hoher Affinität an Smo. Dies führt zu einer Hemmung der GLI-vermittelten Aktivierung des Targetgens und dadurch zu einer Hemmung der Hh-Signaltransduktion. ODOMZO stellt eine Therapiealternative zu ERIVEDGE (Vismodegib) dar.

Studie A2201 BOLT – Migden et al. Lancet Oncol 2015; 16: 716-28

Eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit zwei Dosisstärken von ODOMZO wurde bei 230 Patienten mit lokal fortgeschrittenem (locally advanced) Basalzellkarzinom (laBCC) (n=194) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) (n=36) durchgeführt.

Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit laBCC oder mBCC, die für eine Radiotherapie, eine chirurgische Behandlung oder lokale Therapien nicht in Frage kamen, wurden randomisiert einer Behandlung mit 200 mg oder 800 mg ODOMZO täglich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität zugeteilt.

Primärer Wirksamkeitsempfindpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate gemäss den modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) bei den Patienten mit laBCC, ermittelt durch zentrale Begutachtung.

Bezüglich der Wirksamkeit von ODOMZO bei Patienten mit mBCC war die Studie nicht aussagekräftig. Die 800 mg Dosis wird aufgrund eines schlechteren Sicherheitsprofils bei nicht wesentlich unterschiedlicher Wirksamkeit nicht empfohlen.

Für laBCC betrug die objektive Ansprechrate 56.1 % (KI: 43.3, 68.3) und die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht (95 % KI: nicht abschätzbar).

Die sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben gemäss mRECIST.

Die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen betrug 4.0 Monate (KI: 3.8, 5.6) und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 22.1 Monate (95 % KI: nicht abschätzbar).

Die geschätzte Rate des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten betrug 82 % bei Patienten mit laBCC unter Behandlung mit 200 mg ODOMZO, basierend auf zentraler Begutachtung.

Quality of Life (QoL)

Die meisten Patienten zeigten stabile oder verbesserte krankheitsbezogene Symptome, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Die Anteile der Patienten mit verbesserten oder unveränderten Werten gegenüber der Baseline waren in allen Bereichen höher als 80 Prozent. Lediglich bei der Müdigkeit zeigte sich bei 20 % der Patienten eine Verschlechterung gegenüber der Baseline.

Dauer der Exposition

Die mediane Dauer der Exposition betrug 8.9 Monate. Fast alle Patienten nahmen die Behandlung während 4 oder mehr Monaten ein.

Studie A2201 BOLT – Dummer et al. 12-Month Analysis of the BOLT Study. J Am Acad Dermatol 2016; 75: 113-25

Aus der BOLT-Studie wurde eine Langzeitbeobachtungen (12 Monats-Daten) der Antitumoraktivität und Sicherheit von zwei Dosen von Sonidegib, 200 mg und 800 mg täglich, bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom durchgeführt.

Zum Stichtag der 12-Monats Analyse hatten 73.4 % der Patienten die Behandlung abgebrochen. Die hauptsächlichsten Gründe waren unerwünschte Ereignisse (25.3 %), Krankheitsprogression (29.1 %) oder Patientenentscheid (8.9 %).

Die Wirksamkeit in der 12-Monats Analyse war im Allgemeinen vergleichbar mit der primären Analyse. Die objektive Ansprechrates (Prozentsatz der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen) in den 200- und 800-mg-Armen lag bei 57.6 % und 43.8 % bei lokal fortgeschrittenen BCC und 7.7 % und 17.4 % bei metastasierendem BCC.

Die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen betrug rund 4.0 Monate.

Von 94 Patienten (200 mg, n=38; 800 mg, n=56), welche 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 vs. 6.6 Monate). Von den Patienten im 200-mg-Arm blieben 68.4 % für 8 Monate oder länger in Behandlung.

Studie A2201 BOLT – Lear et al. 30-Month Analysis of the BOLT Study. J EADV 2017. DOI: 10.1111/jdv.14542

Aus der BOLT-Studie wurde eine Langzeitbeobachtungen (18- und 30-Monats-Analyse) der Wirksamkeit und Sicherheit von Sonidegib durchgeführt.

Zum Stichtag der 18-Monats-Analyse (Median-Follow-up, 26.3 Monate) hatten 87 % der Patienten (200 mg, 86.1 %; 800 mg, 87.4 %) die Behandlung abgebrochen.

Bei der 30-Monats-Analyse (mittlere Nachbeobachtungszeit 38.2 Monate) hatten 93 % (200 mg, 92.4 %; 800 mg, 93.4 %) die Behandlung abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren UAW (30-Monats-Analyse [200 vs. 800 mg], 29.1 % vs. 37.7 %), Krankheitsprogression (36.7 % vs. 14.6 %) und Patientenentscheid (10.1 % vs. 21.9 %).

Die objektive Ansprechrates im 200-mg-Arm stieg von 47.0 % (95% KI: 34,6 % - 59,7 %) in der primären Analyse auf 56.1 % (43.3 % - 68.3 %) in der 30-Monats-Analyse an.

Gegenüber der primären Analyse stieg die mediane Dauer der Exposition von 8.9 Monaten auf 11 Monate in der 30-Monats-Analyse an.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei ≥ 10 % der mit 200 mg ODOMZO behandelten Patienten auftraten, waren Muskelkrämpfe, Alopezie, Dysgeusie, Ermüdung, Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Muskelschmerzen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen, Erbrechen und Pruritus.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Grad 3/4, die bei > 2 % der mit 200 mg ODOMZO behandelten Patienten auftraten, waren Ermüdung, Gewichtsabnahme und Muskelkrämpfe.

Unerwünschte muskuläre Ereignisse sind die klinisch relevanteste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Therapie mit ODOMZO gemeldet wurde. Es handelt sich dabei um einen Klasseneffekt von Inhibitoren des Hh-Signalwegs. Alle Patienten, die eine Therapie mit ODOMZO beginnen, sind auf das Risiko für unerwünschte muskuläre Ereignisse einschliesslich des Potenzials für die Entwicklung einer Rhabdomyolyse hinzuweisen.

Über Erhöhungen der Kreatinphosphokinase (CK-Spiegel) im Blut von Grad 3/4 wurde bei 8 % der Patienten, die 200 mg ODOMZO einnahmen, berichtet. Das Sicherheitsprofil von ODOMZO in der 12-Monats Analyse war vergleichbar mit der primären Analyse. Fast alle Patienten (97.5 %) erfuhren ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. UAW, die zu Dosisunterbrüchen oder -reduktionen führten traten bei 38 % der Patienten auf. Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten traten bei 27.8 % der Patienten ein.

Zu ODOMZO liegt lediglich eine unkontrollierte Phase-II-Studie vor. Die Verträglichkeit von ODOMZO ist problematisch und führt zu Dosisreduktionen, Therapieunterbrüchen und vielen Therapieabbrüchen. Das BAG erachte das Kriterium der Wirksamkeit nur bedingt und befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosis von ODOMZO beträgt 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.

Sowohl schwerwiegenden UAW, wie auch die Abbruchraten waren unter der Therapie mit ODOMZO hoch. Entsprechend ist es sinnvoll Kleinpackungen für einen Therapieversuch zur Verfügung zu stellen. Die Forderung nach geeigneten Packungsgrössen ist auch eine gesellschaftliche und politische Forderung. Im Postulat 14.3607, Viola, Stopp der Medikamentenverschwendung, welches vom Bundesrat angenommen wurde und unter Anderem die Einführung von kleineren Packungen in der Medikamentenabgabe sowie Abgabemöglichkeit von Einzeldosen fordert, sind verschiedene anderer politische Vorstösse aufgeführt, zu denen sich der Bundesrat bereits geäussert hat. Beispielsweise das Postulat, 13.4156, Tornare. Der Bundesrat hält es für zielführend, bei der Zulassung die Packungsgrössen so festzulegen, dass die kleinste Packung an die Therapiedauer und Dosierungsempfehlung gemäss Fachinformation angepasst ist. Dementsprechend sind alle Packungen, welche zugelassen wurden, für die Patienten zur Verfügung zu stellen.

Medizinischer Bedarf

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit BSC kann erfolgreich mit einer Vielzahl von einfachen Verfahren, wie Kryotherapie, Kürettage und Elektrodesikkation, topischen Behandlungen (Fluorouracil, Imiquimod) oder einfacher chirurgischer Exzision behandelt werden. Wenn die Läsionen fortgeschrittener sind, reichen die mikrographische Chirurgie von Mohs, eine ausgedehntere chirurgische Resektion oder eine Strahlentherapie im Allgemeinen aus, um lokoregionale Erkrankungen zu kontrollieren.

Das BSC ist nur sehr selten lebensbedrohlich.

Die Anwendung der systemischen Therapie ist auf Patienten mit Fernmetastasen oder lokal fortgeschrittenen Erkrankungen beschränkt, die mit chirurgischen oder radiotherapeutischen Therapien nicht adäquat behandelt werden können.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt unter der Voraussetzung, dass alle zugelassenen Packungen auf dem Schweizer Markt verfügbar sind.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Odomzo ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.
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.“

- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Erivedge auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz von Erivedge 150 mg und Odomzo 200 mg.

TQV-Arzneimittel	Wirkstoffe	mg/Tag	Packung	FAP	TTK
Erivedge	Vismodegib	150	28	5'509.20	196.76
TQV-Niveau					196.76
Wirtschaftlichkeit	Sonidegib	200	30	5'902.71	196.76

TQV-Niveau für 30 Kapseln, 200mg: Fr. 5'902.71

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DE und FR.
Es galt der folgende Wechselkurs: 1 EUR = Fr. 1.11.
Das APV-Niveau beträgt Fr. 5'513.51 für 30 Kapseln und Fr. 1'837.84 für 10 Kapseln.

- Ohne Innovationszuschlag.

- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
10 Kapseln, 200 mg	Fr. 1'902.70	Fr. 2'148.30
30 Kapseln, 200 mg	Fr. 5'780.11	Fr. 6'170.60

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2019.