

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_035: Sonidegib (Odomzo) -
Behandling av lokalavansert
basalcellekarsinom hos voksne som
har tilbakefall etter kirurgi eller
stråling eller som ikke kan behandles
med kirurgi eller stråling

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

30-06-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetakene, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-rikke-balansen som allerede er utredet under markedsførings-tillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjett-konsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Odomzo (sonidegib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Odomzo i henhold til bestilling (ID2021_035: *Sonidegib (Odomzo) - Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling*), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. (heretter omtalt som Sun Pharmaceutical).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Odomzo til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Den generelle kliniske effekten av Odomzo ved behandling av laBCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 5 til i underkant av 20 pasienter er aktuelle for behandling med Odomzo hvert år i Norge.

Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) i norsk klinisk praksis

Primærbehandlingen ved hudkreft består av kirurgi (eksisjonskirurgi), strålebehandling og fotodynamisk behandling (PDT). Valg av behandling er avhengig av lokalisasjon, størrelse og tillegglidelser. For endel vanskelige tilfeller kan det kreves multimodal behandling for å få best mulig resultat.

Det finnes også medikamentelle behandlingsmuligheter, herunder imiquimod (Aldara) krem. Imiquimod er bl.a. indisert til lokalbehandling av mindre overflatisk basalcellekraft (BCC) hos voksne. Behandlingen er særlig aktuell der kirurgi er uegnet. I de ytterst sjeldne tilfellene av basalcellekarsinom-metastaser eller ved laBCC, hvor behandling med kirurgi eller stråling ikke er mulig, kan behandling med vismodegib (Erivedge) være en mulighet. Studier har vist behandlingseffekt hos 85–90 % av pasientene med laBCC, noe lavere respons ved metastaserende sykdom. Til tross for at responsen er godt dokumentert, stopper en del av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har gjennomført anbud innenfor terapiområdet basalcellekarsinom.

Effektdokumentasjon

Effekten av sonidegib er undersøkt i en fase II-studie (BOLT-studien), hvor to dosenivåer sonidegib (200 mg eller 800 mg én gang daglig) ble gitt til voksne pasienter med enten laBCC som ikke var aktuelle for kirurgi, strålebehandling eller annen (lokal)behandling, eller metastaserende basalcellekarsinom (mBCC) hvor annen behandling ikke lenger var aktuelt. Det ble i studien ikke gjort noen sammenlikning mot annen aktiv behandling eller mot placebo. Det primære effektendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde objektiv respons (ORR). Oppdaterte analyser basert på siste analysetidspunkt (42 måneders oppfølgingstid), viste en ORR på 56 % (95 % KI: 43-68) for pasienter med laBCC behandlet med sonidegib 200 mg. Varighet av respons (median) hos samme pasientpopulasjon var 26,1 måneder.

Det er også sendt inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av sonidegib versus vismodegib hos voksne pasienter med laBCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. I mangel av direkte sammenliknende studier, er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Resultatene fra disse kan tyde på at sonidegib ikke er et dårligere behandlingsalternativ enn vismodegib, et legemiddel som allerede er tatt i klinisk bruk til behandling av pasienter med lokalavansert BCC i Norge. Legemiddelverket har ikke vurdert eller tatt stilling til de indirekte sammenlikningene som er presentert i denne metodevurderingen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Sun Pharmaceutical har levert tilbud på sonidegib til kommende LIS-anbud for terapiområdet basalcellekarcinom (BCC). Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 BASALCELLEKARSINOM (BCC)	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV BASALCELLEKARSINOM (BCC)	10
1.4.1 <i>Behandling med sonidegib</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Plassering av sonidegib i behandlingstilbudet</i>	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.1.1 <i>Studier som pågår</i>	14
2.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	15
2.1.3 <i>Indirekte sammenlikninger</i>	20
REFERANSER.....	23

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID_2021_035: Sonidegib (Odomzo) - Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling</i>	
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS	
Forslagstiller:	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	
Legemiddelfirma:	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	
Preparat:	Odomzo	
Virkestoff:	Sonidegib	
Indikasjon:	Odomzo er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling	
ATC-nr:	L01XJ02	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemidlet/indikasjonsutvidelsen	14-08-2015	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25-03-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-03-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	n.a.	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-04-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	n.a.	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	n.a.	
Rapport ferdigstilt:	30-06-2021	
Saksbehandlingstid:	92 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 92 dager.	
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug	

ORDLISTE

AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
BCC	Basalcellekarsinom
CR	Komplett respons
DOR	Varighet av respons
EMA	European Medicines Agency
laBBC	Lokalavansert basalcellekarsinom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event)
SD	Stabil sykdom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av sonidegib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_035) (1). I metodevurderingen oppsummeres innsendt dokumentasjon av sonidegib (Odomzo) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt på vegne av Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. (heretter omtalt som Sun Pharmaceutical) og godkjent preparat-omtale (2).

Sonidegib fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 14.08.2015, som ble fornyet 20.05.2020, for den angjeldende indikasjonen for denne metodevurderingen, men har så langt ikke vært markedsført i Norge.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av sonidegib til behandling av voksne pasienter med laBCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling vil framkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 BASALCELLEKARSINOM (BCC)

Basalcellekarsinom (BCC) er en type hudkreft som utgår fra basalcellelaget i overhuden, og tilhører kategorien ikke-melanomisk hudkreft (non-melanom). Dette er den vanligste formen for hudkreft. Et begynnende BCC i huden kan presentere seg på flere ulike måter. Som oftest vil det vises som en liten knute i huden med en litt hevet rand og et sår eller en skorpe i midten. Den kan også vise seg som en rød, litt sår flekk, som gradvis øker i størrelse i løpet av flere år. Andre ganger opptrer svulsten som en fortykkelse i huden. En av hovedårsakene til hudkreft, herunder BCC, er solstråling (særlig kortbølget ultrafiolett lys; UV-B) mot ubeskyttet hud, og svulsten utvikles oftest på soleksponerte områder som ansikt og øvre del av overkroppen. Personer med lys hudtype er særlig utsatt. Arv kan ha en viss betydning. I tillegg kan langvarig immunsuppresjon, etter for eksempel organtransplantasjon, gi betydelig økt risiko for hudkreft, herunder også BCC. Forekomsten øker med økende alder (3, 4).

I praksis er det ingen dødelighet knyttet til denne kreftformen siden BCC så godt som mangler evnen til å spre seg (metastasere) til andre steder i kroppen (minimale metastatiske potensiale). Metastaseringsfrekvens vurderes som lavere enn 0,1 %. Ubehandlet kan BCC likevel vokse og spres lokalt og gi betydelige lokale plager, med skade på det omkringliggende vev, innvekst i naboorganer og funksjonstap. Det finnes likevel unntak, og dette gjelder svulster som på bakgrunn av morfologi (infiltrerende type, perineural vekst, karaffeksjon), størrelse (>20 mm) og kliniske karakteristika (immunsupprimert pasient, tidligere bestrålt område, residiv) defineres som høyrisikotumorer (3, 5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

BCC er den formen for hudkreft med høyest insidens i Europa, estimert til 100 tilfeller per 100 000 individer per år. Av disse finnes 80 % i hode-/halsregionen. I Norge er det estimert et antall på om lag 12 000 nye BCC årlig (4, 5). Det er kun BCC hos barn (under 18 år) som skal meldes til Kreftregisteret, mens tilfeller av BCC hos voksne (≥ 18 år) ikke er meldepliktig (6).

Det MT-godkjente bruksområdet for sonidegib er imidlertid til behandling av voksne pasienter med lokalavansert BCC som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Denne pasientpopulasjonen er snevrere enn totalpopulasjonen med BCC. Sun Pharmaceutical har anslått at 5 pasienter vil være aktuelle for behandling med sonidegib, men har ikke gitt noen nærmere begrunnelse for denne antakelsen. Legemiddelverket er ikke kjent med hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med sonidegib, men har forsøkt å belyse dette ved å se på forskrivningen av vismodegib (Erivedge), et legemiddel som er beslektet med sonidegib. Tall er hentet ut fra Reseptregisteret for perioden 2014-2020 og framkommer av Tabell 1. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at vismodegib har et noe videre godkjent bruksområde enn sonidegib (inkluderer også symptomatisk metastaserende BCC), og det er i disse tallene ikke mulig å skille på til hvilket bruksområde/indikasjon legemidlet er forskrevet. Finansieringsansvaret for vismodegib ble overført til de regionale helseforetakene fra og med 1. mai 2017, noe som kanskje gjenspeiler seg i tallene under.

Tabell 1: Forskrivning av vismodegib (Erivedge) for årene 2014-2020 – tall fra Reseptregisteret ved Nasjonal folkehelseinstitutt (FHI) (uttrekksdato 12.05.2021)

ATC-kode: L01XX43 Vismodegib Alle aldre, begge kjønn, hele landet	Antall brukere	Omsetning i NOK	Kostnad per pasient (NOK)
2014	15	5 240 997	349 400
2015	12	4 258 279	354 857
2016	12	3 341 428	278 452
2017	22	5 346 760	243 035
2018	21	5 039 272	239 965
2019	25	5 706 074	228 243
2020	21	7 415 451	353 117

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med sonidegib er usikkert, men Legemiddelverket antar at dette vil være beskjedent, trolig i størrelsesorden fra 5 til i underkant av 20 pasienter.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, uten noen analyse av kostnadseffektivitet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV BASALCELLEKARSINOM (BCC)

1.4.1 Behandling med sonidegib

- *Indikasjon*

Sonidegib er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling.

- *Virkningsmekanisme*

Sonidegib er en oralt biotilgjengelig hemmer av Hedgehog (Hh)-signalveien. Det bindes til Smoothened (SMO), et G-protein-koblet reseptorliknende molekyl som positivt regulerer Hh-signalveien, og til slutt aktiverer og frigjør glioma-assosiert onkogen (GLI) transkripsjonsfaktorer, som induserer transkripsjon av målgener for Hh som er involvert i celledeling, differensiering og overlevelse. Unormal Hh-signaloverføring har vært forbundet med patogenesen til flere krefttyper, inkludert basalcellekarsinom (BCC). Binding av sonidegib til SMO vil hemme Hh-signaloverføring, og dermed hemme signaltransduksjon.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen er 200 mg sonidegib tatt oralt én gang daglig.

Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres eller inntil uakseptabel toksisitet utvikles. Midlertidig doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig ved forhøyet kreatinfosfokinase (CPK) og muskelrelaterte bivirkninger (slik som myalgi, myopati og/eller krampe), eller ved andre alvorlige eller utålelige bivirkninger. På grunn av den lange halveringstiden til sonidegib, forventes vanligvis et doseavbrudd eller en dosejustering av sonidegib å gi full effekt på flere av bivirkningene først etter noen uker.

- *Bivirkninger*

Bivirkninger som oppstod hos ≥ 10 % av pasientene (svært vanlige) behandlet med sonidegib 200 mg var nedsatt appetitt, dysgeusi, hodepine, kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte, alopesi, kløe, muskelkramper, muskel-skjelettsmerter, myalgi, fatigue, smerte og vektreduksjon.

De vanligste bivirkningene av grad 3/4 som oppstod hos ≥ 2 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg var fatigue, vektreduksjon og muskelkramper.

For utfyllende informasjon om sonidegib henvises det til preparatomtalen til Odomzo (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-/halskreft*» fra Helsedirektoratet fra 2020 (5), som også omhandler basalcellekarsinom (BCC).

Primærbehandlingen ved hudkreft består av kirurgi (eksisjonskirurgi), strålebehandling og fotodynamisk behandling (PDT). Valg av behandling er avhengig av lokalisasjon, størrelse og tilleggslidelser. For endel vanskelige tilfeller kan det kreves multimodal behandling for å få best mulig resultat (4).

Kirurgi vil som hovedregel være den viktigste behandlingen for de fleste pasienter, og målsettingen er å forhindre lokalt tilbakefall og videre spredning av sykdom. De kirurgiske marginene vil variere noe, avhengig av f.eks. type/utseende og om det er en residivituasjon. Residiv-frekvens ved vanlig eksisjon av primær BCC er estimert til 4–10 % (4, 5).

Strålebehandling er godt egnet ved BCC i sentrale deler av ansiktet hvor tilleggslidelser kan vanskeliggjøre kirurgi, og i kombinasjon med kirurgisk behandling. BCC er relativt strålefølsomme. Imidlertid har 10-15 % av disse svulstene et aggressivt, infiltrerende og/eller skleroserende vekstmønster og kan være vanskelig å avgrense klinisk. Disse sitter oftest i ansiktet og har mye høyere risiko for residiv enn andre former for BCC. Stråletoleransen kan også variere mellom forskjellige anatomiske regioner. I hode-/halsregionen er den generelt god, men visse lokalisasjoner kan være vanskelig å behandle, f.eks. øvre øyelokk. Nese-ryggen, hvor tynn hud ligger på bein, er ofte preget av slitasje fra briller, og huden her er spesielt utsatt for stråleskader (4, 5).

Fotodynamisk behandling (PDT) er en ikke-invasiv behandlingsmetode, som har vist seg å være effektiv for tidlige stadier av vanlig hudkreft og for enkelte godartede hudsykdommer, samtidig som den er enkel å utføre og relativt skånsom. Etter mekanisk fjerning av overflatiske tumormasser, påsmøres en krem inneholdende et porfyrinderivat, metylaminolevulinat (Metvix). Metylaminolevulinat omdannes intracellulært til porfyrin. Deretter bestråles det med meget kraftig rødt lys som eksiterer porfyrinmolekyler og gir fototoksisk celledød. Det kan være nødvendig å gjenta behandlingen etter 1–2 uker. PDT egner seg spesielt godt ved bl.a. små eller overfladiske BCC og ved multiple lesjoner, og gir en helbredelse på rundt 90 % ved korrekt anvendelse av metoden (4, 7).

Det finnes også medikamentelle behandlingsmuligheter, herunder imiquimod (Aldara) krem. Imiquimod er bl.a. indisert til lokalbehandling av mindre overfladisk basalcellekreft (BCC) hos voksne. Behandlingen er særlig aktuell der kirurgi er uegnet. Behandlingen går over 6 uker. Metoden medfører sårdannelser, kan være smertefull og gi influensalignende symptomer hos enkelte (7, 8).

I de ytterst sjeldne tilfellene av basalcellekarsinom-metastaser eller ved lokalavansert BCC, hvor behandling med kirurgi eller stråling ikke er mulig, kan behandling med vismodegib (Erivedge) være en mulighet. Vismodegib er en småmolekylær hemmer av Hedgehog-signalveien. Hedgehog-signalveien er en viktig signalvei i fosterlivet, mens den vanligvis er skrudd av hos voksne. Unntaket er i stamceller, hårfollikel- og hudceller hvor signaloverføring via blant annet PTCH (tumor suppressor gen for basalcellekarsinom) bidrar til vedlikehold av cellevekst. PTCH-signalveien er overaktivert i over 90 % av pasientene med sporadisk oppstått BCC. Studier har vist behandlingseffekt hos 85–90 % av pasientene med lokalavansert BCC, noe lavere respons ved metastaserende sykdom. Til tross for at responsen er godt

dokumentert, stopper en del av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger, typisk er muskelkramper/smerter, tap av smak og appetitt, samt utvikling av alopeci (5, 7).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har gjennomført anbud innenfor terapiområdet basalcellekarsinom.

1.4.3 Plassering av sonidegib i behandlingstilbudet

Sonidegib er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. På det norske markedet finnes et beslektet legemiddel til sonidegib; vismodegib (Erivedge). Begge legemidlene er hemmere av Hedgehog-signalveien, gjennom binding til transmembranproteinet Smoothed (SMO). Også vismodegib er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert BCC som ikke er egnet for kirurgi eller strålebehandling. I tillegg har vismodegib indikasjon til behandling av voksne pasienter med symptomatisk metastaserende BCC.

Bestillerforum gav opprinnelig oppdrag til Legemiddelverket (24.04.2017) om hurtig metodevurdering av vismodegib (Erivedge) ved BCC og behandling av symptomatisk metastaserende BCC eller lokalavansert BCC som ikke er egnet for kirurgi eller strålebehandling (ID2017_043), dvs. alle godkjente bruksområder. Oppdraget ble gitt i forbindelse med overføring av finansieringsansvaret for en gruppe kreftlegemidler til de regionale helseforetakene fra og med 1. mai 2017. Denne bestillingen ble senere (21.08.2017) kansellert av Bestillerforum, etter innspill fra legemiddelfirmaet Roche. Bakgrunnen for dette var at legemidlet ble brukt i svært liten grad i Norge.

Dagens LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler for terapiområdet BCC (sist oppdatert 15.06.2021) inneholder tilbud på parallell-importert vismodegib. Direkteimportør, Roche, hadde ikke inngitt tilbud på Erivedge for den inneværende avtaleperioden (9). Nye avtaler innenfor terapiområdet BCC har oppstart 01.10.2021.

Sonidegib og vismodegib har samme virkningsmekanisme og har til dels overlappede bruksområde (lokalavansert BCC). Resultater fra indirekte sammenlikninger kan tyde på at sonidegib ikke er et dårligere behandlingsalternativ enn vismodegib når det gjelder klinisk effekt og sikkerhet. Se kapittel 2 for utfyllende informasjon. Det er dermed antatt at sonidegib kan inngå i LIS-anbudet for BCC.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase II-studien BOLT, som er samme studie som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for sonidegib (Odomzo) (10-12). BOLT-studien oppsummeres i Tabell 2 og i kapittel 2.1.2 under.

Søknad om MT for sonidegib ble innsendt til EMA i mai 2014 av legemiddelfirmaet Novartis. Legemidlet ble senere (mai 2017) overført til legemiddelfirmaet Sun Pharmaceutical. EMA har vurdert at sonidegib gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «*behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling*». I den opprinnelige MT-søknaden ble det også søkt om godkjennelse til behandling av voksne pasienter med metastaserende BCC, men denne indikasjonen ble senere trukket av Novartis underveis i prosedyren. Dette var med bakgrunn i mangelfull effektdokumentasjon for denne pasientpopulasjonen (12).

Sun Pharmaceutical har også sendt inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av sonidegib versus vismodegib hos voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling. I mangel av direkte sammenliknende studier, er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Sammenlikningen av sonidegib versus vismodegib hos den aktuelle pasientpopulasjonen er beskrevet i kapittel 2.1.3 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante innsendte studier for sonidegib (10)

Studie	BOLT (CLDE225A2201); NCT01327053*; EudraCTnr. 2010-022629-14
Design	Multisenter, randomisert (1:2), dobbeltblindet, fase II
Populasjon	Pasienter (n=230) med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) (n=194) eller metastaserende basalcellekarsinom (mBCC) (n=36), som ikke var egnet for kirurgi, strålebehandling eller annen (lokal)behandling. Pasienter måtte ha minst én målbar lesjon (ulike kriterier for laBCC og mBCC). WHO funksjonsstatus ≤2 Ikke tidligere behandlet med hemmere av Hedgehog-signalveien. Alder ≥18 år
Intervensjon	Sonidegib 200 mg én gang daglig (n=79) Sonidegib 800 mg én gang daglig (n=151) Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, død, eller seponering av andre/ulike årsaker. Dosereduksjon tillatt (fra 800 mg til 400 mg til 200 mg sonidegib som laveste aktive dose, ev. placebo hvis 200 mg ikke kunne tolereres).
Komparator	Ingen

Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR) Vurdert sentralt (komitévurdert) i henhold til modifiserte RECIST kriterier (mRECIST) hos pasienter med laBCC og RECIST v1.1 kriterier hos pasienter med mBCC
Sekundære effekt- endepunkter	Vurdert sentralt (komitévurdert) i henhold til mRECIST hos pasienter med laBCC og RECIST v1.1 hos pasienter med mBCC: - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Totaloverlevelse (OS) - Tid til tumorrespons (TTR) - Varighet av respons (DOR) - Sykdomskontroll (CR, PR, SD) Vurdert lokalt av utprøver: - ORR - PFS - TTR - DOR

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; CR: komplett respons; PR: partiell respons; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: stabil sykdom

Den pivotale fase II-studien for vismodegib (ERIVANCE; NCT00833417), som er kort oppsummert i tabellform i den innsendte dossieren, anses ikke relevant i forbindelse med oppsummering av effekt/sikkerhet av sonidegib og vil ikke bli belyst videre i denne rapporten.

2.1.1 Studier som pågår

Sun Pharmaceutical har ikke informert om at det pågår kliniske studier med sonidegib. Et søk på nettstedet ClinicalTrials.gov. viser imidlertid at det for tiden pågår flere studier med dette legemidlet, hvorav minst én av studiene har Sun Pharmaceutical som sponsor:

- Protokollkode CLDE225A2404 (NISSO) ([NCT0406654](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0406654)): dette er en såkalt PASS-studie (Post-authorization Safety Study) (fase IV). Studien er en åpen ikke-intervensjonsstudie (observasjonsstudie) som har til hensikt å vurdere langtidssikkerhet og -tolerabilitet (bivirkninger) av sonidegib når det blir gitt som rutinemessig behandling til pasienter med lokalavansert basalellkarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurg eller strålebehandling. Pasientene som deltar i studien følges opp i henhold til vanlig klinisk praksis der de befinner seg (ingen protokollspesifikke diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer eller tidsskjema som må følges). Pasientene følges opp i 3 år etter inklusjon i studien. Studien er estimert avsluttet i november 2025.

Den pågående studien anses ikke å ha betydning for denne oppsummeringen, og vil ikke endre den aktuelle pasientpopulasjonen for behandling med sonidegib.

For ytterligere opplysninger om den aktuelle studien, og for en oversikt over øvrige pågående studier i regi av ulike andre aktører, henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

2.1.2.1 *Klinisk effekt*

BOLT-studien var en randomisert, dobbeltblindet fase II-studie av to dosenivåer sonidegib (200 mg eller 800 mg én gang daglig) hos voksne pasienter med enten lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke var aktuelle for kirurgi, strålebehandling eller annen lokal behandling, eller metastaserende basalcellekarsinom (mBCC) hvor annen behandling ikke lenger var aktuelt. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller til pasienten av andre grunner prematurt avsluttet behandlingen og/eller deltakelse i studien. Det ble i studien ikke gjort noen sammenlikning mot annen aktiv behandling eller mot placebo (10).

Det primære effektendepunktet i studien var andelen pasienter som oppnådde objektiv respons (ORR) vurdert sentralt i henhold til modifiserte «Response Evaluation Criteria in Solid Tumours» (mRECIST) hos pasienter med laBCC og RECIST v1.1 kriterier hos pasienter med mBCC. Tilfredsstillende klinisk effekt ble vurdert som responsrate (ORR) ≥ 30 %. Primært analysetidspunkt var når siste inkluderte pasient hadde fullført 24 ukers (6 mnd.) behandling/oppfølging i studien (datakutt 28.06.2013). Det var en rekke sekundære effektendepunkter i studien, herunder bl.a. progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), tid til tumorrespons, varighet av respons (DOR), samt ulike effektparametere også vurdert av utprøver lokalt. Som del av den opprinnelige MT-utredningen ble det sendt inn ytterligere langtidsdata, slik at utstedelse av MT var basert på data fra opptil 18 måneders behandlings-/oppfølgingstid av pasientene i studien (datakutt 11.07.2014) (10, 12).

Ettersom den godkjente indikasjonen kun omfatter behandling av voksne pasienter med laBCC, er det i all hovedsak data fra denne pasientpopulasjonen som presenteres i denne rapporten. Det bemerkes også at det kun er den laveste doseringen benyttet i studien (200 mg) som er omfattet av doseringsanbefalingene i preparatomtalen.

Ved primært analysetidspunkt var median oppfølgingstid for pasientene i studien 13,1 måneder (for pasientene i primært analysesett; pEAS) (13,9 måneder for pasientene i fullt analysesett; FAS). For pasientene med laBCC og dosering 200 mg sonidegib (n=42) var andelen pasienter med ORR 43 % (95 % KI 27,7-59,0). ORR omfattet både pasienter med komplett respons (CR; 5 %) og pasienter med partiell respons (PR; 38 %). Andelen pasienter med sykdomskontroll var 93 %. Sistnevnte omfattet pasienter med CR, PR og stabil sykdom (SD) (10, 12).

Oppdaterte analyser gjort etter 18 måneders behandlings-/oppfølgingstid av pasientene i studien (datakutt 11.07.2014) viste en ORR på 55 % (95 % KI: 38,7-70,2) blant pasientene med laBCC behandlet med 200 mg sonidegib (pEAS-populasjonen) (12). En oppsummering av effektdata ved dette analysetidspunktet, dvs. data tilgjengelig ved tidspunkt for MT, er vist i Tabell 3 under.

Tabell 3: Effekteresultater for pasienter med laBCC etter 18 måneders behandlings-/oppfølgingstid i BOLT-studien (datakutt 11.07.2014) (12)

18-month analysis: 11-Jul-2014 data cut-off	
laBCC	
Sonidegib 200 mg	
Objective response rate, % (95 % CI) per central review	
Primary efficacy analysis set (pEAS)	54,8 (38,7-70,2)
Full analysis set (FAS)	56,1 (43,3-68,3)
Objective response rate, % (95 % CI) per investigator review	
Primary efficacy analysis set (pEAS)	71,4 (55,4-84,3)
Full analysis set (FAS)	71,2 (58,7-81,7)
Complete response per central review (pEAS)	
Complete response (CR), % (95 % CI)	4,8 (0,6-16,2)
Disease control rate per central review (pEAS)	
Disease control rate (CR+PR+SD), %	92,9
Time to tumor response (mo) per central review (pEAS)	
Median (95 % CI)	4,0 (3,7-5,6)
Duration of objective response (mo) per central review (pEAS)	
Median (95 % CI)	NE
Progression-free survival (PFS) (mo) per central review (pEAS)	
Median (95 % CI)	22,1 (NE)
12-month PFS rate (95 % CI)	80,1 (60,4-90,6)
Overall survival (mo) (FAS)	
Median (95 % CI)	NE
12-month survival rate (95 % CI)	100 (NE)

CI: Confidence interval; CR: Complete response; NE: Not estimable; PR: Partial response; SD: Stable disease

Etter utstedelse av MT har studien blitt fullført (avsluttet juni 2018) og resultater fra den siste og endelige analysen av studiedata, med opptil 42 måneders behandlings-/oppfølgingstid av pasientene i studien, har blitt publisert (11).

Ved det siste analysetidspunktet i BOLT-studien var det totalt 11 pasienter (4,8 %) som fortsatt fikk behandling med sonidegib, og av disse var det 6 pasienter (7,6 %) som fikk behandling med 200 mg sonidegib. Oppdaterte analyser basert på siste analysetidspunkt viste en ORR på 56 % (95 % KI: 43-68) for pasientene med laBCC behandlet med sonidegib 200 mg. Varighet av respons (median) hos den samme pasientpopulasjonen var 26,1 måneder.

En oppsummering av effektdata (for ITT-populasjonen) ved det siste analysetidspunktet er vist i Tabell 4 under.

Tabell 4: Effekteresultater for pasienter med laBCC etter 42 måneders behandlings-/oppfølgingstid i BOLT-studien. Resultater basert på intent-to-treat (ITT)-populasjonen (11)

laBCC Sonidegib 200 mg (n=66)	
ORR, % (95 % CI)	56 (43-68)
CR, % (95 % CI)	5 (0,9-13)
DCR, %	91
DOR, median, months (95 % CI)	26,1 (NE)
PFS, median, months (95 % CI)	22,1 (NE)
TTR, median, months (95 % CI)	4,0 (3,8-5,6)

CI: Confidence interval; CR: Complete response; DCR: Disease control rate; DOR: Duration of response; NE: Not estimable; ORR: Objective response rate; PFS: Progression-free survival; TTR: time to tumour response

2.1.2.2 Bivirkninger

Evaluering av sikkerheten til sonidegib i forbindelse med MT-søknaden var basert på data fra 293 pasienter som ble behandlet med legemidlet i monoterapi, og besto av data innhentet fra ulike studier, inkl. BOLT-studien som bidro med den største andelen av pasienter til den såkalte sikkerhetspopulasjonen. I BOLT-studien var gjennomsnittlig behandlingstid (eksponering) for sonidegib 200 mg ved primært analysetidspunkt 9,5 måneder (median 8,9 mnd.), hvorav 26,6 % av pasientene hadde en behandlingstid på ≥ 12 måneder. Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos 94,9 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg i BOLT-studien. De fleste AE var milde til moderate i intensitet (grad 1-2), men en vesentlig andel (30,4 %) var av alvorlig intensitet (grad 3-4) (12). Tabell 5 under viser de mest vanlig forekommende AE (hos ≥ 10 % av pasientene) i BOLT-studien.

Tabell 5: Uønskede medisinske hendelser (AE) som forekom hos $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med sonidegib i BOLT-studien (12)

System organ class MedDRA preferred term	Sonidegib 200 mg N=79		Sonidegib 800 mg N=150	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any AE	75 (94.9)	24 (30.4)	150 (100.0)	84 (56.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Muscle spasms	39 (49.4)	2 (2.5)	100 (66.7)	8 (5.3)
Myalgia	15 (19.0)	0	39 (26.0)	3 (2.0)
Arthralgia	10 (12.7)	1 (1.3)	12 (8.0)	1 (0.7)
Back pain	5 (6.3)	0	15 (10.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	34 (43.0)	1 (1.3)	83 (55.3)	0
Nervous system disorders				
Dysgeusia	30 (38.0)	0	89 (59.3)	1 (0.7)
Headache	12 (15.2)	0	20 (13.3)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	26 (32.9)	1 (1.3)	68 (45.3)	4 (2.7)
Diarrhoea	19 (24.1)	0	33 (22.0)	0
Constipation	6 (7.6)	1 (1.3)	20 (13.3)	0
Vomiting	5 (6.3)	1 (1.3)	39 (26.0)	2 (1.3)
Investigations				
Blood creatine phosphokinase increased	23 (29.1)	5 (6.3)	56 (37.3)	19 (12.7)
Weight decreased	21 (26.6)	1 (1.3)	57 (38.0)	8 (5.3)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	23 (29.1)	0	54 (36.0)	3 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	15 (19.0)	0	46 (30.7)	6 (4.0)

Alvorlige uønskede medisinske hendelsene (SAE) ble rapportert hos 13,9 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg i BOLT-studien. Rhabdomyolyse og økning av kreatinfosfokinase (CPK) var de mest vanlig forekommende SAE, men forekom likevel sjelden (1,3 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg) (10, 12).

Ved primært analysetidspunkt i BOLT-studien hadde 50,6 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg seponert behandlingen. Dette var hovedsakelig på grunn av AE (20,3 % av pasientene) og progressiv sykdom (19,0 % av pasientene). De mest vanlig rapporterte AE som forårsaket seponering av behandlingen med sonidegib 200 mg var muskelspasmer (3,8 %), samt dysgeusi, vekttap og kvalme (2,5 % hver). De fleste av pasientene som seponerte behandlingen med sonidegib 200 mg som følge av AE opplevde disse som milde til moderate i intensitet (grad 1-2). Dosejusteringer (opphold i eller redusert dose) som følge av AE var nødvendig hos 31,6 % av pasientene som ble behandlet med sonidegib 200 mg (12).

Oppdaterte data etter 18 måneders behandlings-/oppfølgingstid i BOLT-studien (datakutt 11.07.2014) bekreftet observasjonene gjort ved primært analysetidspunkt. Behandling med sonidegib 200 mg hadde en betydelig bedre sikkerhets-/tolerabilitetsprofil enn sonidegib 800 mg, og dosen 200 mg er også anbefalt dose i preparatomtalen. I EPAR konkluderes det med at bivirkninger generelt er å anse som

håndterbare, med de føringer som er gitt i godkjent preparatomtale. Videre er sonidegib er teratogent og føtotoksisk og det er derfor innført et strengt kontroll- og oppfølgingsregime for pasienter i fertil alder («pregnancy prevention programme»), i tillegg til at legemidlet er kontraindisert hos gravide og ammende kvinner (12).

Oppdaterte data ved det siste analysetidspunktet i BOLT-studien (42 mnd.) viste at 92,4 % av pasientene i behandlingsarmen som fikk sonidegib 200 mg hadde seponert behandlingen ved dette tidspunktet; 29,1 % som følge av AE og 36,7 % som følge av progressiv sykdom. Median behandlingstid (eksponering) for sonidegib 200 mg ved dette siste analysetidspunktet var 11,0 måneder, hvorav 68 % av pasientene hadde en median behandlingstid på ≥ 8 måneder, 43 % av pasientene hadde en median behandlingstid på ≥ 12 måneder og 24 % av pasientene hadde en median behandlingstid på ≥ 20 måneder.

Tabell 6 viser en samlet framstilling av forekomst av AE/SAE for sonidegib 200 mg ved de ulike analysetidspunktene i BOLT-studien. Det var gjennomgående ingen vesentlige endringer i forekomst av AE/SAE blant pasientene som ble behandlet med sonidegib 200 mg ved de aktuelle analysetidspunktene.

Tabell 6: Rapporterte AE/SAE for sonidegib 200 mg (n=79) i BOLT-studien (11)

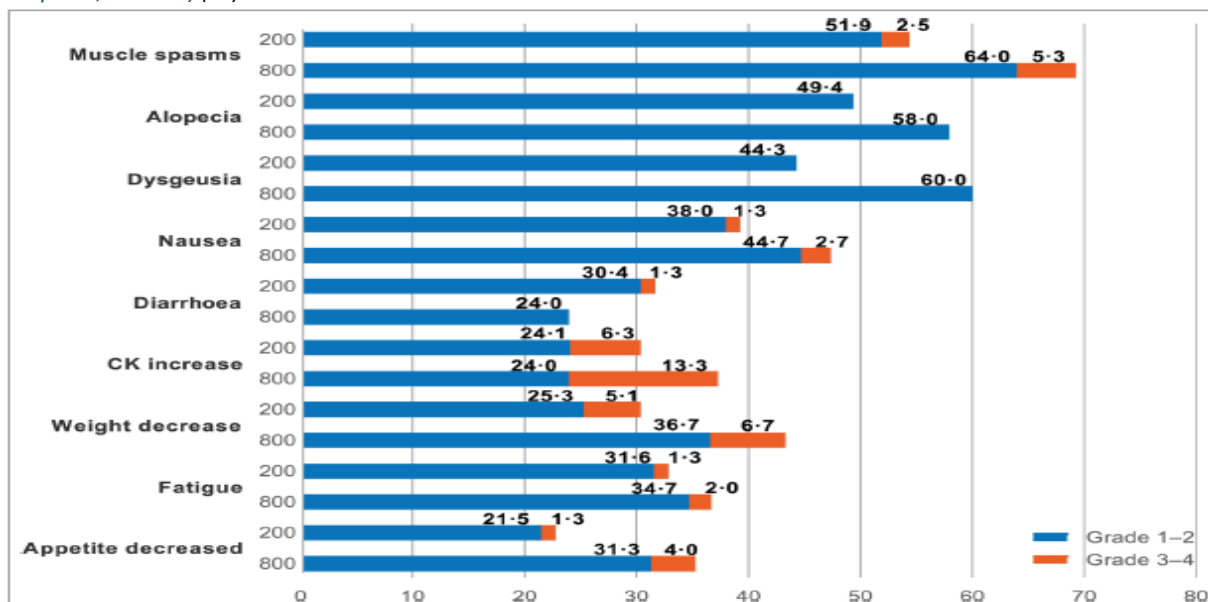
	6 months ¹⁷	12 months ¹⁹	18 months ²⁰	30 months ²⁰	42 months
All AEs	75 (95)	77 (98)	77 (98)	77 (98)	77 (98)
Grade 3-4 AEs	24 (30)	30 (38)	31 (39)	34 (43)	34 (43)
All treatment-related AEs	68 (86)	70 (89)	70 (89)	70 (89)	70 (89)
Grade 3-4 AEs	18 (23)	22 (28)	23 (29)	24 (30)	25 (32)
SAEs	11 (14)	13 (17)	14 (18)	16 (20)	16 (20)
Treatment-related SAEs	3 (4)	2 (3)	2 (3)	3 (4)	4 (5)
AEs leading to discontinuation	17 (22)	22 (28)	24 (30)	24 (30)	24 (30)
AEs requiring dose interruption and/or reduction	25 (32)	30 (38)	31 (39)	34 (43)	34 (43)

The data are presented as a (%). Results are for the safety population. AE, adverse event; BOLT, Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 (sonidegib) Treatment; SAE, serious AE.

Ved siste analysetidspunkt (42 mnd.) i BOLT-studien var fortsatt de fleste AE hos pasienter behandlet med sonidegib 200 mg milde til moderate i intensitet (grad 1-2), men en andel på 43 % var likevel av alvorlig intensitet (grad 3-4). Grad 3-4 AE som ble vurdert å ha direkte sammenheng med behandlingen ble rapportert hos 32 % av pasientene behandlet med sonidegib 200 mg, og resulterte i seponering av denne behandlingen hos 14 % av pasientene (11). Det ble ikke oppdaget noen nye/tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til behandlingen med sonidegib 200 mg ved dette siste analysetidspunktet.

Figur 1 under viser de mest vanlig forekommende AE (hos ≥ 20 % av pasientene) ved siste analysetidspunkt i BOLT-studien (11).

Figur 1: AE med forekomst $\geq 20\%$ hos pasienter behandlet med sonidegib (200 mg og 800 mg) i BOLT-studien (siste analyse-tidspunkt, 42 mnd.) (11)



De mest vanlig forekommende grad 3-4 AE hos pasienter behandlet med sonidegib 200 mg var økning av CPK-verdier og økning av lipase (begge 6%), mens den vanligst forekommende SAE blant disse pasientene var pneumoni (3%) (11). De vanligst rapporterte AE som forårsaket seponering av behandlingen med sonidegib 200 mg ved siste analysetidspunkt (42 mnd.) var tilsvarende som ved primært analysetidspunkt; muskelspasmer (5%), asteni, dysgeusi og kvalme (4% hver), samt fatigue, vekttap og redusert appetitt (3% hver). De vanligst rapporterte AE som forårsaket opphold/endring i dosering av sonidegib 200 mg var økning av CPK-verdier, kvalme og oppkast (6% hver), diaré og økning av lipase (begge 5%), samt dysgeusi, fatigue og urinveisinfeksjon (4% hver).

Avslutningsvis kan det bemerkes at de vanligste AE observert i BOLT-studien er av samme type som dem som er observert ved bruk av andre hemmere av Hedgehog-signalveien (i.e. vismodegib); muskelspasmer, alopesi, dysgeusi, vektreduksjon, fatigue, kvalme og diaré. Dette kan tyde på en klasseeffekt for slike Hedgehog-hemmere (10, 12).

2.1.3 Indirekte sammenlikninger

Det er ikke gjort randomiserte, kliniske studier som direkte sammenlikner hemmere av Hedgehog-signalveien; dvs. sonidegib versus vismodegib. Det foreligger heller ikke indirekte studier som sammenlikner de to legemidlene gjennom en felles komparator (f.eks. placebo). Men det foreligger publikasjoner som beskriver andre indirekte sammenlikninger som er gjort med sonidegib og vismodegib, og Sun Pharmaceutical har i den innsendte dokumentasjonspakken identifisert og kort oppsummert to publikasjoner som omhandler dette. Resultatene fra disse kan tyde på at sonidegib ikke er et dårligere behandlingsalternativ enn vismodegib, et legemiddel som allerede er tatt i klinisk bruk til behandling av

pasienter med lokalavansert BCC i Norge. Legemiddelverket har ikke vurdert eller tatt stilling til de indirekte sammenlikningene som er presentert nedenfor.

Den ene publikasjonen omhandler studien til Odom et al. 2017 (13), hvor sonidegib og vismodegib blir sammenliknet ved bruk av en MAIC (matching-adjusted indirect comparison) og ved bruk av en ikke-justert indirekte sammenlikning. Studien er gjennomført i samarbeid med legemiddelfirmaet Novartis. Data fra de pivotale kliniske studiene for sonidegib 200 mg (BOLT-studien) (10, 12) og for vismodegib 150 mg (ERIVANCE-studien) (14, 15) hos pasienter med laBCC ligger til grunn for denne indirekte sammenlikningen. Begge studiene danner dokumentasjonsgrunnlaget for MT for de respektive legemidlene, og begge studiene var enarmete studier (dvs. ingen aktiv komparator og/eller placebo).

I MAIC ble forskjeller i sentrale baseline pasientkarakteristika tilpasset/matchet, ved at individuelle pasientdata fra BOLT-studien ble vektet for å gjenspeile publiserte pasientdata (for gjennomsnittspasienten) fra ERIVANCE-studien. På grunn av BOLT-studiens beskjedne studiestørrelse (n=66 for laBCC, sonidegib 200 mg) var det kun to variabler som ble valgt for matching; andel pasienter ved baseline som tidligere hadde mottatt henholdsvis strålebehandling og kirurgi. Dataene fra BOLT-studien ble så re-analysert med utgangspunkt i datasettet for den nye vektete pasientpopulasjonen. Effektpunktene som ble re-analysert var ORR, PFS og varighet av respons (DOR). Resultater fra denne analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Effektergebnater for sonidegib 200 mg før og etter matching (MAIC), samt de publiserte resultatene for vismodegib fra ERIVANCE-studien (13)

Efficacy outcome	BOLT ^a , sonidegib 200 mg		ERIVANCE ^a , vismodegib 150 mg (n = 63)
	Prematched (n = 66)	Postmatched (n = 66)	
ORR, n ^b (%) (95% CI ^c)	37 (56.1%) (44.1–68.0)	(56.7%) (44.7–68.6)	30 (47.6%) (35.5–60.6)
Median PFS in months (95% CI)	22.1 (14.8 to NE)	22.1 (14.8 to NE)	9.5 (7.4–14.8)
Median DOR ^d in months (95% CI)	14.3 (12.0–20.2)	15.7 (12.9–23.1)	NE ^e (9.0 to NE)
Sensitivity analysis (ERIVANCE-like criteria)			
ORR, % (95% CI)	60.6% (48.4–72.4)	59.5% ^c (47.6–71.3)	
Median DOR ^d in months (95% CI)	14.9 (12.0–20.2)	15.7 (12.9–24.0)	

CI: confidence interval; DOR: duration of response; NE: not estimable; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival. ^aBOLT data analysis was based on the 18-month update (i.e., 18 months of patient follow-up) [7]; ERIVANCE summary information was based on the 12-month update (i.e., 21 months of patient follow-up) [16]; ^bpostmatched BOLT results were weighted at the person level; therefore, the number of patients was not available; ^cBOLT CIs for ORR were based on Wald asymptotic confidence limits (owing to the incorporation of weights); ^dDOR was based on investigator review; ^emedian DOR based on independent review facility was reported to be 9.5 months (95% CI: 7.4–21.4).

Resultatene fra denne studien antyder en numerisk bedre effekt for sonidegib når det gjelder ORR, PFS og DOR, både for ujusterte og justerte sammenlikninger mot vismodegib. Dette er imidlertid usikkert og kan ikke fastslås med bakgrunn i type analyser som er gjort.

Den andre publikasjonen omhandler en oppsummering og diskusjon av den publiserte effektdokumentasjonen for sonidegib og vismodegib foretatt av en gruppe kliniske eksperter innen fagfeltet laBCC, etter oppdrag fra Sun Pharmaceutical (16). Effektdokumentasjonen som omtales er også i dette tilfellet BOLT-studien (sonidegib) og ERIVANCE-studien (vismodegib). Det konkluderes på overordnet nivå med at sonidegib og vismodegib har tilsvarende effekt- og sikkerhets-/tolerabilitetsprofiler. Med utgangspunkt i dette, vurderte ekspertgruppen at et bytte mellom de to legemidlene trolig ikke har så mye for seg for å oppnå bedre effekt og/eller bivirkningsprofil. De farmakokinetiske egenskapene til legemidlene er

imidlertid til dels svært forskjellige (f.eks. plasma proteinbinding, distribusjonsvolum, halveringstid), men ekspertgruppen konkluderte med at det kreves flere studier for å kunne forstå hvordan disse forskjellene ev. vil kunne påvirke klinisk praksis.

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med sonidegib (Odomzo).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av sonidegib (Odomzo) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 30-06-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

REFERANSER

1. Bestillerforum RHF. Møteprotokoll - Møte Bestillerforum for nye metoder 22. mars 2021 (Sak 056-21).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Odomzo (sonidegib).
3. Klepp O. Basalcellekarsinom: Store medisinske leksikon [Available from: <https://sml.snl.no/basalcellekarsinom>].
4. Kreftlex. Hudkreft (non-melanom): Institutt for kreftgenetikk og informatikk, Oslo Universitetssykehus; 2021 [Available from: <https://kreftlex.no/Hud>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-/halskreft - Nasjonal faglig retningslinje (IS-2907). 2020.
6. Kreftregisteret. Meldepliktige diagnoser [updated 12.04.2016. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Innrapportering/Meldepliktige-diagnoser/>].
7. Norsk legemiddelhåndbok. T16.11.2.3 Basalcellekarsinom [updated 28.04.2017. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T16.11.2.3>].
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Aldara (imiquimod).
9. Sykehusinnkjøp - divisjon legemidler (LIS). LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler [updated 15.06.2021. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske%20og%20kolonistimulerende%20legemidler.pdf>].
10. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:716–28.
11. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, 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.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Odomzo (sonidegib) - EMEA/H/C/002839/0000. 25.06.2015.
13. Odom D, Mladsi D, Purser M, Kaye JA, Palaka E, Charter A, et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Journal of Skin Cancer*. 2017;2017.
14. 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.
15. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):1021-6.
16. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguín N, Dreno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(9):1944-56.