



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

VISMODEGIB - ERIVEDGE[®]

Indicazione in esame:

é indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico sintomatico oppure in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia.

A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta

Raccomandazione n. 16

data di redazione: giugno 2015

Documento approvato nella seduta del 30 luglio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**Membri (votanti)**

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

Segreteria Scientifica

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

MARCHESE Fortunata

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici

RONI Chiara Farmacista

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	ERIVEDGE®
Principio Attivo	Vismodegib
Ditta Produttrice	Roche
ATC	L01XX43
Formulazione	Capsule rigide
Dosaggio	150 mg
Categoria Terapeutica	Altri antineoplastici
Indicazioni oggetto di valutazione	Erivedge® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da: <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma basocellulare metastatico sintomatico; • carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione dei centri individuati dalle regioni e specialisti (oncologo) - RNRL.
Nota	Come stabilito nel decreto regionale n.140 del 5 giugno 2015, la prescrizione di vismodegib deve avvenire nell'ambito di una valutazione multidisciplinare, a seguito di un processo decisionale condiviso tra oncologi e dermatologi e che potrà, eventualmente, coinvolgere anche chirurgo plastico e radioterapista.
Prezzo SSR	28 cps da 150 mg = € 6.678,50*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing del 50% per tutta la durata del trattamento
Registro AIFA	Sì. Il paziente adulto è eleggibile al trattamento con vismodegib se: <ul style="list-style-type: none"> • In caso di carcinoma in stadio localmente avanzato non sia suscettibile di terapia chirurgica o radiante; • In caso di carcinoma metastatico sia sintomatico; Dato l'elevato rischio teratogenicità, se il paziente è una donna potenzialmente fertile, dovrà essere informata di non iniziare una gravidanza durante l'assunzione di vismodegib e nei 24 mesi successivi; se il paziente è uomo, dovrà essere informato della necessità di utilizzare il profilattico per tutta la durata del trattamento e nei 2 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose e di non fare donazioni di liquido seminale durante il trattamento e nei 2 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

* Prezzo ex factory proposto al netto delle riduzioni di legge, come riportato nella determina n. 304/2015.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

È raccomandato l'utilizzo di vismodegib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico (mBCC) sintomatico?

Raccomandazione: **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 1 Moderatamente Raccomandato; 10 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: L'incidenza del mBCC è estremamente bassa (0.1% dei casi). Per questa condizione clinica le alternative disponibili sono costituite da chemioterapie a base di platino, che tuttavia presentano una minore efficacia rispetto a quella dimostrata da vismodegib.

Le evidenze a supporto dell'impiego del farmaco per l'indicazione in esame provengono da uno studio di fase II registrativo (studio ERIVANCE) e da uno studio di safety di supporto (studio STEVIE) entrambi condotti in aperto e senza gruppo di confronto.

Nello studio registrativo, nella coorte di pazienti con mBCC, l'ORR è risultato pari al 30%. Nell'analisi aggiornata (follow-up 12 mesi) il tasso di risposta è aumentato al 33%.

Nello studio STEVIE, l'ORR (endpoint secondario) era valutato dallo sperimentatore. In questo studio la percentuale di risposte obiettive era di 37.9% nei pazienti con mBCC (follow up mediano di 12.9 mesi).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto il medicinale è stato studiato in due trials clinici non controllati e condotti in aperto, uno solo dei quali (ERIVANCE) prevedeva la valutazione di una commissione indipendente. Inoltre, nello studio ERIVANCE sono stati arruolati pazienti più giovani e con ECOG migliore rispetto ai pazienti che nella reale pratica clinica riceverebbero il farmaco, con conseguenti problemi di trasferibilità.

Quesito clinico N. 2

E' raccomandato l'utilizzo di vismodegib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato (laBCC) per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili ma insoddisfacenti

costo rispetto alle alternative: -

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 10 Moderatamente Raccomandato, 1 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Per questa condizione clinica non esistono alternative soddisfacenti. Le evidenze a supporto dell'impiego del farmaco provengono dai due studi ERIVANCE e STEVIE, precedentemente citati. L'endpoint di efficacia utilizzato negli studi ERIVANCE (endpoint primario) e STEVIE (endpoint secondario) era il tasso di risposta obiettiva (ORR): questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale, di maggiore rilevanza rispetto alla sopravvivenza globale data la particolare tipologia di tumore. Nello studio registrativo (ERIVANCE), nei pazienti con laBCC (n=63) è stato riscontrato - da una commissione indipendente - un ORR pari al 43%. Nell'analisi aggiornata (follow-up 12 mesi) il tasso di risposta è aumentato al 47.6%.

Nello studio STEVIE, il tasso di risposta (endpoint secondario) era valutato esclusivamente dallo sperimentatore: in questo studio la percentuale di risposta era di 66.7% (follow up mediano di 12.7 mesi).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto il medicinale è stato studiato in due trials clinici non controllati e condotti in aperto, uno solo dei quali (ERIVANCE) prevedeva la valutazione di una commissione indipendente. Inoltre, nello studio ERIVANCE sono stati arruolati pazienti più giovani e con ECOG migliore rispetto ai pazienti che nella reale pratica clinica riceverebbero il farmaco, con conseguenti problemi di trasferibilità.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Vismodegib è un farmaco orale che agisce bloccando selettivamente la trasduzione del pathway Hedgehog, mediante l'inibizione della proteina transmembrana chiamata Smoothed (SMO), responsabile dell'attivazione dei fattori di trascrizione dell'Oncogene Associato al Glioma (GLI) e dei geni bersaglio di Hedgehog, coinvolti nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulari.

La dose raccomandata è di una capsula da 150 mg al giorno, fino a progressione della patologia o allo sviluppo di un livello inaccettabile di tossicità.

L'**efficacia** di vismodegib per l'indicazione oggetto di valutazione è stata valutata in uno studio registrativo di fase II, multicentrico, non randomizzato, a due coorti (studio ERIVANCE), condotto su 104 pazienti affetti da carcinoma basocellulare localmente avanzato (laBCC, n=71) o metastatico (mBCC, n=33). Sono, inoltre, stati recentemente pubblicati i risultati di un'analisi ad interim dello studio STEVIE, a braccio singolo, multicentrico e condotto in aperto, che aveva come obiettivo principale valutare la sicurezza di vismodegib mentre l'efficacia costituiva un endpoint secondario.

Nello studio ERIVANCE sono stati inclusi pazienti adulti con ECOG performance status compreso tra 0 e 2 e con adeguata funzionalità d'organo. I pazienti con laBCC erano eleggibili se presentavano malattia confermata istologicamente per la quale l'intervento chirurgico non era appropriato e se erano stati sottoposti a pregressa radioterapia (se non controindicata). I pazienti con mBCC erano eleggibili in caso di conferma istologica di metastasi a distanza di BCC e malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.0, usando la tomografia computerizzata (TAC) o risonanza magnetica (RM). I pazienti affetti da sindrome di Gorlin potevano essere arruolati, purché rispondessero ai criteri di inclusione sopra descritti. I principali criteri di esclusione comprendevano: aspettativa di vita < 12 settimane, BCC superficiale multifocale considerato non resecabile, precedente trattamento con vismodegib, terapia antitumorale concomitante non specificata dal protocollo.

I pazienti inclusi nello studio presentavano un'età mediana di 62 anni. Nella coorte di pazienti con laBCC, il 94% aveva ricevuto terapie precedenti, inclusa chirurgia (89%), radioterapia (27%) e terapie sistemiche/topiche (11%). Nella coorte di pazienti con mBCC, il 97% era stato precedentemente sottoposto a un trattamento, in particolare chirurgia (97%), radioterapia (58%) e terapie sistemiche (30%).

Nello studio ERIVANCE l'end-point primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR) valutato da una commissione di revisione indipendente e definito nel laBCC come risoluzione dell'ulcerazione o riduzione di almeno il 30% della parte esternamente visibile o identificabile radiologicamente, mentre nel mBCC era valutato in accordo ai criteri RECIST 1.0. I principali end-point secondari comprendevano la durata della risposta e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). I pazienti ritenuti "responder" venivano sottoposti a un'ulteriore valutazione dopo almeno 4 settimane dalla valutazione iniziale di risposta. I pazienti hanno ricevuto 150 mg/die di farmaco fino a evidenza di progressione o tossicità inaccettabile o interruzione dello studio.

Nella coorte di pazienti con mBCC l'ORR è risultata pari al 30% e nel gruppo di pazienti con laBCC l'ORR è stata pari al 43%.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la durata mediana della risposta e la PFS erano, rispettivamente, di 7.6 mesi e 9.5 mesi in entrambe le coorti. È stata recentemente pubblicata un'analisi aggiornata, dopo un follow-up addizionale di 12 mesi, da cui è emerso un miglioramento nell'ORR dal 30% al 33.3% nei pazienti con mBCC e dal 43% al 47.6% nei pazienti con laBCC. Nello studio ERIVANCE la qualità della vita non è stata valutata.

Lo studio STEVIE è stato condotto su pazienti con caratteristiche simili a quelle dei pazienti che nella pratica clinica assumerebbero il farmaco. Complessivamente, sono stati arruolati 1.227 pazienti, con un'età mediana di 72 anni e con un ECOG compreso tra 0 e 2: alla data del cut-off, 499 pazienti (468 con laBCC e 31 con mBCC) avevano ricevuto il farmaco.

Nello studio STEVIE, il tasso di risposta obiettiva (endpoint secondario) era valutato dallo sperimentatore. In questo studio la percentuale di risposte obiettive era di 66.7% nei pazienti con laBCC (follow up mediano di 12.7 mesi) e 37.9% nei pazienti con mBCC (follow up mediano di 12.9 mesi). Nello studio STEVIE la qualità della vita è stata valutata con il questionario SKINDEX-16 ma i risultati non sono stati pubblicati.

La **tollerabilità** è stata valutata come endpoint primario nello studio STEVIE. La quasi totalità (98%) dei pazienti ha avuto un evento avverso, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2. Alla data del cut-off, l'80% dei pazienti aveva interrotto il trattamento. Gli eventi avversi seri che hanno portato all'interruzione del trattamento erano nel 13% dei casi di grado 3 o 4 e nel 21% di grado 1 o 2. I più comuni erano: spasmi muscolari (9%), disgeusia (6%), perdita di peso (5%), astenia (4%), alopecia (4%), perdita dell'appetito (4%), ageusia (3%) e fatigue (2%). Alla data del cut-off il 6% (n=31) dei pazienti era deceduto: 21 decessi erano stati attribuiti a eventi avversi ma ritenuti non correlati al farmaco, 5 a progressione della malattia e 5 ad altre ragioni.

Nello studio ERIVANCE tutti i pazienti hanno manifestato almeno un evento avverso, nel 57% dei pazienti di grado 1 o 2. Gli eventi avversi di grado di gravità ≥ 3 più comuni erano: spasmi muscolari (4% dei pazienti), perdita di peso (5%), fatigue (4%) e perdita di appetito (3%). Si sono verificati 7 decessi (1 paziente con mBCC e 6 pazienti con laBCC): uno shock ipovolemico, un infarto miocardico, un evento cerebrale ischemico, una patologia meningea e 3 morti per cause sconosciute. È ignota la relazione esistente tra queste morti e il farmaco. La causa più importante di interruzione del trattamento con vismodegib è stata progressione della malattia per i pazienti con mBCC (18%) e decisione del paziente nella coorte con laBCC (25%). Le ragioni di queste decisioni non state ulteriormente documentate. Nei modelli preclinici l'uso di vismodegib è stato associato a un grave rischio di teratogenicità, dato il coinvolgimento del pathway di Hedgehog nello sviluppo embrionale per cui il medicinale è controindicato in gravidanza e lo stesso Registro AIFA prevede uno specifico programma di prevenzione della gravidanza sia per le donne che per gli uomini.

Relativamente alla **qualità delle evidenze**, il medicinale è stato studiato in due trials clinici non controllati e condotti in aperto, uno solo dei quali (ERIVANCE) prevedeva la valutazione di una commissione indipendente. Inoltre, nello studio ERIVANCE sono stati arruolati pazienti più giovani e con ECOG migliore rispetto ai pazienti che nella reale pratica clinica riceverebbero il farmaco da cui possibili problemi di trasferibilità dei risultati.

Costi: la dose raccomandata di vismodegib è di una capsula da 150 mg al giorno. Il costo della terapia, calcolato considerando come durata la mediana di trattamento da studio registrativo, è di € 78.711; tuttavia, la ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio che prevede un cost sharing del 50% per tutta la durata del trattamento per cui il costo totale al netto di sconti è di € 39.355 (Tabella 1).

Tabella 1. Costo di vismodegib.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo °	Durata trattamento	Costo Totale °	Costo totale al netto di sconti °
Vismodegib	150 mg/die	€ 7.350	10 mesi	€ 78.711	€ 39.355

°Costo incluso di IVA 10%.

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 82 del 9 aprile 2015.
- Decreto Regione del Veneto n. 140 del 5 giugno 2015.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ERIVEDGE®
- Assessment Report ERIVEDGE, Procedure No. EMEA/H/C/002602www.ema.eu
- Sekulic et al. Alpha Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2012;366:2171-9.
- Sekulic et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*, June 2015.
- Basset-Seguin et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015
- www.has-france.fr. Avis 18 Dicembre 2013.
- Axelson et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Vismodegib for Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Basal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*; 19(9) May 1, 2013.

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.