

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VISMODEGIB

INDICAȚIE : *pentru tratamentul pacienților adulți cu:*

- *carcinom bazocelular metastazat simptomatic*
- *carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie*

Data depunerii dosarului

09.08.2022

Numărul dosarului

11676

PUNCTAJ: 67





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vismodegib

1.2. DC: Erivedge 150 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XJ01

1.4 Data eliberării APP: 12 iulie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: contee adm

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon HDPE cu capac cu filet securizat pentru copii x 28 capsule

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe 1 flacon x 28 capsule
ambalaj :

Erivedge 150 mg	18.792,07 RON
-----------------	---------------

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe 1 capsulă
unitatea terapeutică :

Erivedge 150 mg	671,14 RON
-----------------	------------

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice

Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- carcinom bazocelular metastazat simptomatic
- carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie

Erivedge trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în controlul indicației aprobate.

Doze

Doza recomandată este de o capsulă de 150 mg administrată o dată pe zi.

Omiterea dozelor



Dacă o doză este omisă, pacienții trebuie instruiți să nu ia doză omisă și să reia tratamentul cu următoarea doză programată.

Mod de administrare

Erivedge este destinat administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente. Pentru a evita expunerea accidentală a pacienților și a personalului medical, capsulele nu trebuie deschise.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Dintr-un număr total de 138 de pacienți incluși în 4 studii clinice în care Erivedge s-a administrat pentru tratamentul carcinomului bazocelular avansat, aproximativ 40% au fost pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și nu au fost observate diferențe globale între acești pacienți și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Nu este așteptat ca insuficiența renală ușoară și moderată să influențeze eliminarea vismodegibului și nu este necesară nicio ajustare a dozei. Datele disponibile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării reacțiilor adverse.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, al cărei grad este definit pe baza criteriilor pentru insuficiență hepatică stabilite de Grupul de Lucru privind Disfuncția de Organ din cadrul Institutului Național de Cancer (NCI-ODWG):

- ușor: bilirubină totală (BT) $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSN), aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSN sau $LSN < BT \leq 1,5 \times LSN$, cu orice valoare a AST
- moderat: $1,5 \times LSN < BT < 3 \times LSN$, cu orice valoare a AST
- sever: $3 \times LSN < BT < 10 \times LSN$, cu orice valoare a AST

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Erivedge la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Din motive legate de siguranță, acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, S.C. Roche România S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Vismodegib și DC Erivedge 150 mg capsule, pentru indicațiile terapeutice „Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- *carcinom bazocelular metastazat simptomatic*
- *carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor*

rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

2. CARCINOMUL BAZOCELULAR

2.1 Carcinomul bazocelular - Generalități

Carcinomul bazocelular (CBC) este un neoplasm cutanat care se dezvoltă din stratul bazal al epidermei și anexele acestuia. Reprezintă 80% din cancerele de piele non-melanomice. Aceste tumori au fost denumite „epitelioame” din cauza potențialului lor metastatic scăzut. Cu toate acestea, termenul de carcinom este adecvat, deoarece acestea sunt local invazive, agresive și distructive pentru piele și structurile înconjurătoare, inclusiv osul.

Estimările incidenței carcinomului bazocelular sunt imprecise, deoarece în majoritatea țărilor nu există un registru al cancerului care să culeagă date despre CBC.

În mod obișnuit leziunile cutanate se dezvoltă pe zonele de piele expuse la soare, capul și gâtul fiind cele mai afectate.

Clasificare clinico-patologică

Pe baza comportamentului biologic distinct, au fost descrise următoarele tipuri de CBC.

- Nodular: cel mai frecvent (60%-80%); de obicei, o papulă rotundă, de culoarea pielii, cu ulceratie centrală, margini perlate și teleangiectazii. Variante: chistic, pigmentat, keratozic.
- Superficial (15% din CBC): mai frecvent la bărbați, mai ales la nivelul treimii superioare a trunchiului sau pe umeri; este o pată sau placă eritematoasă, bine delimitată, cu solzi de culoare albă sau cruste, imitând psoriazisul sau o eczemă – dar are caracter lent progresiv și multicentric.
- Morfeiform/sclerozant (5-10% din cazuri): imită clinic o cicatrice, din cauza proliferării fibroblastelor și depunerii crescute de colagen. Apare ca o placă în plan cutanat, albă sau gălbuie, sclerotică, fibroasă și fermă la atingere, cerată, care ulcerează rareori – greu de diagnosticat.
- Infiltrativ: tumora infiltrează dermul între fibrele de colagen, făcând dificilă identificarea clinică a marginilor. Este o placă fermă, ușor ridicată, gălbuie, cu margini imprecis delimitate, având o rată mare de recidivă.
- Micronodular: formă agresivă, deși aparent bine delimitat; este un nodul mic (<0,15 mm), alb-gălbui, de consistență fermă, ulcerează rar.

Au fost descrise multe alte subtipuri de CBC: metatipic (agresiv, combinat cu carcinomul spinocelular), infundibulo-chistic, folicular, pleomorfic și fibroepitelial (fibroepiteliomul lui Pinkus, subtip rar, nedureros, pe toracele posterior). Din punct de vedere clinic și terapeutic, este importantă clasificarea propusă de Ghidul Colegiului



Regal al Patologiștilor din Londra, actualizat în 2014, care împarte tipurile de CBC în forme cu malignitate scăzută (cu creștere lentă și risc mic de invazie locală) și forme cu malignitate crescută (agresive, cu potențial de invazie).

Tipurile cu malignitate scăzută (cu creștere lentă) sunt: **CBC nodulo-chistic** (variantea cea mai frecventă, 60-80% din cazuri), **CBC superficial** (lichen pagenoid sau eritematos, pe trunchi sau abdomen), **CBC fibroepitelial** (fibroepiteliomul Pinkus), **CBC cheratozic** (pilos), **CBC adenoid**, **CBC pigmentar** (de diferențiat de melanomul malign).

Tipurile cu malignitate crescută (cu creștere agresivă) sunt: **CBC infiltrativ** (invazia perineurală și cea perivasculară sunt întâlnite frecvent), **CBC morfeiform** (sclerozant, fibrozat, cu varianta cheloidă), **CBC micronodular**, **CBC bazoscuamos (metatipic)**, asociat cu un risc mai mare de invazie perineurală, vasculară și chiar metastazare.

În general, CBC este o tumoră cu creștere lentă care invadează local mai degrabă decât metastazează. Timpul de dublare este estimat a fi între 6 luni și 1 an. Dacă este lăsată netratată, tumora va progresa și va invada țesutul subcutanat, mușchii și chiar osul.

Carcinomul bazocelular metastazează rar, ratele variind de la 0,0028% la 0,55%, însă pot determina o morbiditate semnificativă a pacientului, cum ar fi distrugerea locală a țesuturilor și desfigurarea. Cel mai frecvent sunt întâlnite metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali și plămânilor, dar au fost raportate metastaze la nivelul osului și măduvei osoase. Factorii de risc asociați cu metastazarea CBC includ dimensiunea tumorii (tumorile cu diametrul mai mare de 10 cm asociază o incidență de metastazare de 50%), sexul masculin, perioada lungă de evoluție, CBC recurente, antecedente de radioterapie și imunosupresie.

Invazia perineurală este un aspect important, deoarece prezența sa este asociată cu un risc mai mare de recidivă. Subtipul histologic este, de asemenea, asociat cu riscul de recurență, în special subtipurile morfeiforme, sclerozante, infiltrante, micronodulare și metatipice. Este recunoscut, totuși, că mai mult de 30% dintre CBC au un subtip histologic mixt. În schimb, invazia vasculară nu pare să aibă niciun impact asupra prognosticului.

O analiză a tuturor cazurilor de CBC metastatic publicate în perioada 1981-2011 a identificat o durată mediană de supraviețuire de 24 de luni pentru cazurile cu metastaze la distanță și 87 de luni pentru cazurile cu metastaze regionale. În plus, prezența metastazelor osoase a fost asociată cu o perioadă de supraviețuire mai scurtă comparativ cu cazurile fără metastaze osoase.

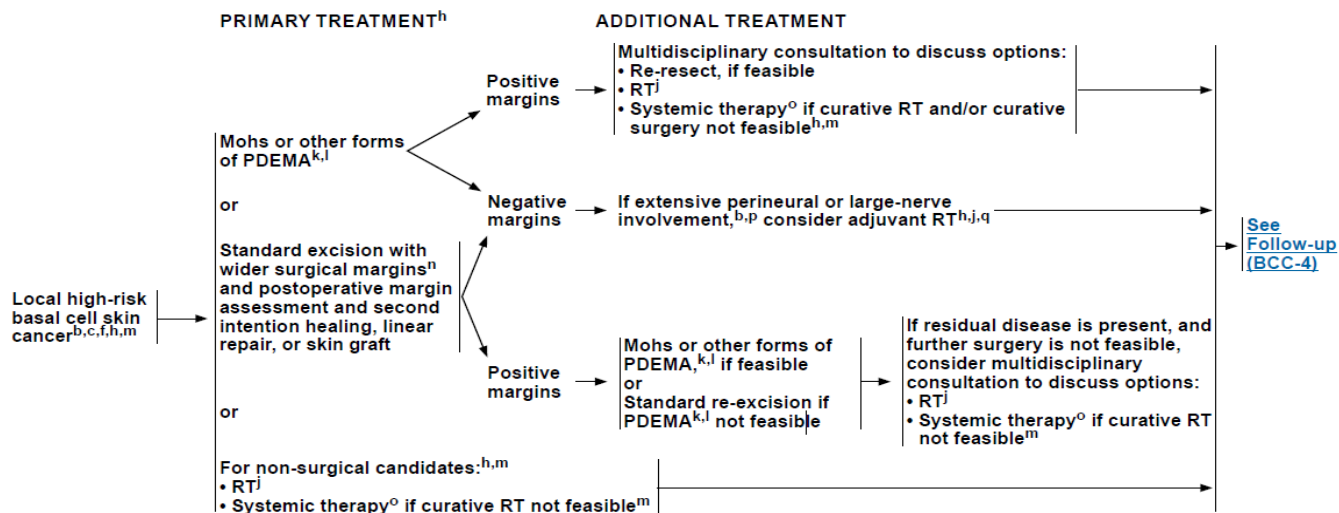
Prognosticul CBC local avansat, recurent sau metastizat rămâne rezervat. Chirurgia este prima opțiune terapeutică, dar poate fi folosită și ca opțiune paliativă sau în urma unei abordări neoadjuvante pentru a reduce sarcina tumorală.

Radioterapia poate fi utilizată ca tratament primar la pacienții inoperabili sau ca terapie adjuvantă cu intervenția chirurgicală.

2.2 Carcinomul bazocelular – Recomandări de tratament

Ghidurile NCCN din martie 2022 – principii de tratament:

- Scopul principal al tratamentului carcinomului cu celule bazale este îndepărtarea completă a tumorii și păstrarea maximă a funcției și cosmeticii. Toate deciziile de tratament ar trebui să fie personalizate pentru a ține cont de factorii specifici prezenți în cazul individual și pentru preferința pacientului.
- Abordările chirurgicale oferă adesea cele mai eficiente și mai eficace mijloace de tratament, dar considerații în funcție de preferința pacientului pot duce la alegerea radioterapiei (RT) ca tratament primar pentru a obține rezultate globale optime.
- La anumiți pacienți cu risc crescut pentru de a dezvolta tumori primare multiple (de exemplu, sindromul Gorlin, xeroderma pigmentosum, antecedente de RT), se recomandă intensificarea monitorizării și luarea în considerare a măsurilor profilactice. Se va lua în considerare trimiterea pacienților cu suspiciune de sindrom Gorlin sau xeroderma pigmentosum pentru evaluarea genetică.
- La pacienții cu neoplasm de piele cu celule bazale superficiale, terapii precum imiquimod topic, 5-fluorouracil local, terapia fotodinamică (de exemplu, acid aminolevulinic [ALA], porfimer de sodiu) sau crioterapia pot fi luate în considerare, chiar dacă ratele de vindecare pot fi mai mici decât în cazul intervențiilor chirurgicale
- Când se efectuează tehnica Mohs cu evaluarea marginii și biopsia preoperatorie este considerată insuficientă pentru asigurarea stadializării, informații necesare pentru tratarea corectă a tumorii, se recomandă trimiterea specimenului central pentru secțiuni permanente verticale încorporate în parafină
- Utilizarea nicotinamidei poate fi eficientă în reducerea dezvoltării neoplaziilor de piele cu celule bazale.



See footnotes on [BCC-3A](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Figura 1. Ghidurile NCCN 2022 - Tratatamentul CBC local cu risc crescut

Ghidurile NCCN din martie 2022 recomandă terapia sistemică pentru CBC recidivat după chirurgie, CBC local avansat sau CBC metastazat, unde tratamentul topic, tratamentul chirurgical sau radioterapia sunt puțin probabil să fie curative. Opțiunile de terapie sistemică pentru CBC includ inhibitorii căii Hedgehog (Vismodegib și Sonidegib) și imunoterapia (Cemiplimab-rwlc este anti PD-1 aprobat de FDA pentru pacienții cu CBCm sau CBCla tratați anterior cu un HHI sau pentru care un HHI nu este adecvat).

Ghidurile ESMO fac referire la decizia Agenției Europene A Medicamentelor de extindere a indicației de tratament pentru cemiplimab. Astfel, conform CHMP din 20 mai 2021 Libtayo/Cemiplimab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu CBC care a progresat sau care sunt intoleranți la un inhibitor al căii Hedgehog.

FOLLOW-UP

- H&P
 - ▶ Including complete skin exam every 6–12 mo for first 5 years, and then at least annually for life
- Consider imaging if clinical exam insufficient for following disease^f
- Patient education:
 - ▶ Sun protection
 - ▶ Self-examination

RECURRENCE OR ADVANCED DISEASE

- Local recurrence → Follow Primary Treatment pathway for Local, high-risk disease ([BCC-3](#))
- Primary or recurrent nodal metastases → Multidisciplinary consultation to consider one or more of the following options:
 - Surgery
 - or
 - If surgery is not feasible then RT^j or systemic therapy^o
 - Hedgehog pathway inhibitor (HHI)
 - ▶ Vismodegib
 - ▶ Sonidegib (category 2B)
 - Cemiplimab-rwlc^s
 - Clinical trial
- Distant metastases → Multidisciplinary consultation to consider:
 - Systemic therapy^o
 - HHI
 - ▶ Vismodegib
 - Cemiplimab-rwlc^s
 - or
 - RT^j or surgery for limited metastatic disease^t
 - or
 - Palliation and best supportive care

^j See Principles of Radiation Therapy (BCC-D).

^o See Principles of Systemic Therapy (BCC-E).

^f Imaging modality and targeted area should be at the discretion of the treating team based on the suspected extent of disease (ie, local, regional, metastatic). Histologic confirmation is often sufficient to diagnose local recurrence, but MRI can be considered to assess extent of local disease. For nodal or distant metastasis, histologic analysis and/or CT imaging can be employed for confirmation and to gauge extent of disease.

^s Cemiplimab-rwlc is recommended for patients with locally advanced or mBCC previously treated with an HHI or for whom an HHI is not appropriate.

^t Under highly selective circumstances, in the context of multidisciplinary consultation, resection of limited metastases can be considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Figura 2. Ghidurile NCCN 2022 - Tratamentul CBC recidivat/metastazat

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

"c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul

supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”

Pe baza recomandărilor ghidurilor NCCN 2022 pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazolcelular metastazat simptomatic și pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie, respectiv de utilizare a inhibitorilor căii Hedgehog și a faptului că celelalte terapii recomandate, respectiv inhibitorii căii Hedgehog (Sonidegib) și imunoterapia (Cemiplimab-rwlc), nu sunt rambursate în România pentru indicația de la punctul 1.9, putem afirma faptul că **DCI Vismodegib reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru indicația „Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:**

- **carcinom bazocelular metastazat simptomatic**
- **carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie”.**

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 18 decembrie 2013, consideră că **beneficiul** real al medicamentului cu DC Erivedge150 mg capsule și DCI Vismodegib **este important** pentru indicația prevăzută în APP.

Comisia consideră că nu există un comparator clinic relevant pentru carcinomul bazocelular metastazat și pentru carcinomul bazocelular inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie.

Dosarul depus include două studii clinice care au evaluat vismodegib (ERIVEDGE) la pacienți adulți cu carcinom bazocelular metastatic sau carcinom bazocelular local avansat pentru care intervenția chirurgicală și radioterapia nu au fost adecvate: studiul ERIVANCE (studiu pivot de fază II care evaluează eficacitatea și toleranța) și studiul STEVIE (studiu de fază II de evaluare a toleranței).

Studiul ERIVANCE

Obiectiv primar: Evaluarea beneficiului clinic exprimat ca procentul de răspuns obiectiv la tratamentul cu vismodegib la pacienții adulți cu CBC metastazat (CBCm) sau CBC local avansat (CBCla) pentru care intervenția chirurgicală și radioterapia nu au fost adecvate.

Metoda: Studiu pivot de fază II, necomparativ, cu 2 cohorte: cohorta CBCm și cohorta CBCla.



Printre criteriile de includere s-au numărat următoarele:

- vârstă ≥ 18 ani;
- Cohorta CBCm: metastaze, confirmate histologic; stadiu metastatic măsurabil prin imagistică (CT sau RMN) conform criteriilor RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
- Cohorta CBCla: confirmată histologic, cu cel puțin o leziune ≥ 10 mm în diametru; intervenție chirurgicală și radioterapie necorespunzătoare (pacient considerat inoperabil de către un chirurg sau cu contraindicație la intervenție chirurgicală; pacient cu progresie a bolii după radioterapie sau cu contraindicație la radioterapie;
- autonomie satisfăcătoare în activitățile vieții cotidiene (indice de performanță ECOG ≤ 2), capacitate hematopoietică satisfăcătoare (hemoglobină $> 8,5$ g/dl, granulocite $\geq 1.000/\mu\text{l}$ și trombocite $\geq 75.000/\mu\text{l}$) și funcție hepatică satisfăcătoare (AST și ALT ≤ 3 ori limita superioară a normalului, bilirubina $\leq 1,5$ ori limita superioară a normalului sau ≤ 3 în cazul sindromului Gilbert).

Printre criteriile de neinclusiune s-au numărat următoarele:

- speranța de viață ≤ 12 săptămâni;
- antecedente de alte malignități în cei 3 ani anteriori primei zile de tratament cu Vismodegib, cu excepția tumorilor cu risc minim de metastază sau deces (carcinom spinocelular tratat corect, carcinom mamar in situ, carcinom cervical in situ) și alte patologii care contraindica utilizarea tratamentului de studiu (disfuncție metabolică);
- istoric de tratament cu vismodegib sau alți antagoniști ai factorilor Hh;
- alt tratament antitumoral (chimioterapie, altă terapie intravenoasă, tratament topic cu fluorouracil sau imiquimod, radioterapie, terapie fotodinamică);
- incapacitatea de a înghiți capsule

Grupuri de tratament: În cele 2 cohorte (cohorta CBCm și cohorta CBCla), pacienții au primit vismodegib pe cale orală în doză de 150 mg/zi, din ziua 1 și până la progresia bolii, toxicitate potențial inacceptabilă, legată de tratament sau retragerea din studiu.

Nu a fost autorizată nicio modificare a dozei în timpul studiului. Tratamentul putea fi întrerupt timp de maximum 4 săptămâni, pentru a evalua o posibilă toxicitate intolerabilă sau dacă pacientul a fost temporar în imposibilitatea de a înghiți comprimatele și până la maximum 8 săptămâni, în cazul intervenției chirurgicale programate.

Criteriu de evaluare primar: Procentul de răspuns obiectiv, evaluat de un comitet de evaluare independent.

Definiția răspunsului obiectiv:

Cohorta CBCm: reducerea dimensiunii leziunilor țintă $\geq 30\%$ măsurată prin imagistică (CT sau IRM) conform criteriilor RECIST;



Cohorta CBCla: absența progresiei bolii comparativ cu includerea și cel puțin unul dintre următoarele criterii prezente:

- reducerea dimensiunii leziunilor țintă $\geq 30\%$, măsurată prin imagistică (CT sau IRM) conform criteriilor RECIST; o reducere a dimensiunii părții externe vizibile a leziunilor țintă $\geq 30\%$, apreciată prin fotografii $\pm$ biopsie
- dispariția completă a ulcerărilor tuturor leziunilor țintă evaluată prin fotografii.

Printre criteriile de evaluare secundare:

- procentul de răspuns obiectiv, evaluat de investigator
- durata mediană a răspunsului obiectiv, evaluată de comitetul de evaluare independent pe de o parte, și de investigator pe de altă parte
- supraviețuirea fără progresie (durata medie), evaluată de comitetul independent de evaluare independent pe de o parte, și de investigator pe de altă parte
- supraviețuirea globală (durata medie), evaluată de investigator
- calitatea vieții, evaluată prin chestionarul SF-367

Analiză statistică: Un beneficiu clinic a fost considerat semnificativ dacă rata de răspuns obiectiv (obiectiv primar) a fost $> 10\%$ la pacienții cu CBCm și $> 20\%$ la pacienții cu CBCla (IC 95% determinat conform metodei Blyth - Still-Casella, la riscul $\alpha = 0,025$).

Populația analizată: Toți pacienții incluși în studiu care au primit cel puțin o doză de vismodegib (populație evaluabilă din punct de vedere al siguranței) cu confirmarea diagnosticului de CBCm sau CBCla de către un patolog independent (populație evaluabilă din punct de vedere al eficacității).

Principalele rezultate ale analizei:

Un număr de 104 pacienți au fost incluși în studiu și au primit cel puțin o doză de vismodegib;

- Cohorta CBCm: 33 de pacienți (toți evaluabili din punct de vedere al eficacității);
- Cohorta CBCla: 71 de pacienți (inclusiv 63 evaluabili din punct de vedere al eficacității și 8 pacienți excluși din analiza principală în absența confirmării diagnosticului de către un patolog independent).

Durata medie de expunere la tratament:

- Cohorta CBCm: 9,7 luni;
- Cohorta CBCla: 9,7 luni.

Durata mediană a urmăririi pacientului:

- Cohorta CBCm: 11,6 luni (IC 95% = [10,48; 13,01] luni);
- Cohorta CBCla: 11,7 luni (95% CI = [10,28; 12,91] luni).

În cohorta CBCm, procentul de răspuns obiectiv evaluat de un comitet de revizuire independent a fost cu 30,3% mai mare decât procentul de 10% reținut ca prag de beneficiu clinic în această cohortă. În cohorta CBCla, procentul de

răspuns obiectiv evaluat de un comitet de revizuire independent a fost cu 42,9% mai mare decât procentul de 20% reținut ca prag de beneficiu clinic în această cohortă.

Tabelul nr. 1 Rezultate privind criteriile de evaluare

Rezultate privind criteriul primar		
Criteriul primar	Cohorta mBCC (n=33)	Cohorta CBCla (n=63)
Procentul de răspuns obiectiv - evaluat de un comitet de revizuire independent	10 (30,3%)	27 (42,9%)
95% CI (Confidence Interval)	[15,6%; 48,2%]	[30,5%; 56,0%]
p	0,0011	< 0,0001
Rezultate privind criteriile secundare		
Criterii secundare	Cohorta mBCC (n=33)	Cohorta CBCla (n=63)
Procentul de răspuns obiectiv - Evaluat de investigator	15 (45,5%)	38 (60,3%)
Durata medie a răspunsului obiectiv - evaluat de un comitet independent de revizuire	7,6 luni	7,6 luni
- evaluat de investigator	12,9 luni	7,6 luni
Supraviețuire fără progresie (timp median)	9,5 luni	9,5 luni
- evaluat de un comitet independent de revizuire	9,2 luni	11,3 luni
-evaluat de investigator		
Supraviețuirea globală (durata medie) - evaluată de investigator	Nu este evaluabil	Nu este evaluabil
Calitatea vieții - scor PCS (starea de sănătate fizică) - scor MCS (starea de sănătate psihologică)		- 1,9 puncte + 2,3 puncte

Studiul Stevie (studiul MO25616)

Fază II, studiu non-comparativ, al cărui obiectiv principal este de a evalua siguranța vismodegibului la pacienții adulți cu CBCm sau CBCla pentru care intervenția chirurgicală și radioterapia nu au fost adecvate.

Rezultatele disponibile (la data emiterii raportului HAS) sunt cele ale unei a doua analize intermediare (pe baza primilor 300 de pacienți incluși, inclusiv 22 cu CBCm și 278 cu CBCla) au arătat că 93% dintre pacienți au raportat cel puțin un eveniment advers, 85% dintre pacienți au raportat evenimente adverse de gradul 1, iar 66% dintre pacienți au raportat evenimente adverse de gradul 2.

Ultimele informații au fost publicate în data de 6 iunie 2019: Un număr de 1232 de participanți au fost înrolați în studiu, dar numai 1215 au primit cel puțin o doză de tratament din studiu. Rezultatele includ doar cei 1215 de participanți tratați: ratele de răspuns evaluate de investigator au fost 37% în cohorta CBCm și 69% în cohorta CBCla.

3.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

3.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 22 noiembrie 2017 raportul (TA489) de evaluare a medicamentului cu DCI Vismodegib cu indicația precizată la punctul 1.9.

Comitetul a înțeles că intervenția chirurgicală și radioterapia sunt standardul de îngrijire pentru tratarea carcinomului bazocelular (CBC) local avansat și metastatic, denumit și „CBC avansat”. Atunci când acestea sunt inadecvate, nu există alte tratamente active disponibile și singura opțiune este terapia paliativă.

Recomandările comitetului: **Vismodegib nu este recomandat** în cadrul autorizației sale de introducere pe piață pentru tratarea carcinomului bazocelular metastatic simptomatic sau a carcinomului bazocelular avansat local care este inadecvat pentru intervenții chirurgicale sau radioterapie, la adulți.

Precizare: Vismodegib este prescris în Marea Britanie prin National Cancer Drugs Fund (CDF) List (NHSE Policy nr. 210504P actualizată în 26 oct 2022) pentru pacienții adulți cu CBC multiplu care întrunesc criteriile stabilite în acordul încheiat.

3.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul de evaluare cu nr. 924/13 din 6 septembrie 2013 publicat de Scottish Medicines Consortium **nu recomandă folosirea Vismodegib/Erivedge** în Scoția la pacienții adulți cu

- carcinom bazocelular metastazat simptomatic
- carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie.

Hotărârea a fost argumentată prin absența depunerii cererii de evaluare de către deținătorul autorizației de punere pe piață pentru această indicație.

3.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWIG: Raportul de evaluare 35a SGB V din data de 12.05.2016 a avut ca scop evaluarea beneficiului suplimentar al tratamentului cu Vismodegib în comparație cu tratamentul paliativ la pacienții cu carcinom bazocelular metastazat simptomatic și la pacienții cu carcinom bazocelular local avansat. Concluziile raportului sunt:

- un beneficiu suplimentar al tratamentului cu Vismodegib **nu este dovedit** pentru pacienții cu carcinom bazocelular metastazat simptomatic; terapia de comparație a fost considerată intervenția chirurgicală sau radioterapia
- un beneficiu suplimentar al tratamentului cu Vismodegib **nu este dovedit** pentru pacienții cu carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie; terapia de comparație a fost considerată terapia de susținere.

G-BA: Comitetul G-BA a decis la ședința din 4 august 2016:

- pentru pacienții cu carcinom bazocelular metastazat simptomatic un beneficiu suplimentar **nu este dovedit** în cazul tratamentului cu Vismodegib; terapia de comparație a fost considerată terapia de susținere, posibil intervenția chirurgicală sau radioterapia
- pentru pacienții cu carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie tratamentul cu Vismodegib prezintă **indiciu de un avantaj suplimentar minor**; terapia de comparație a fost considerată terapia de susținere.

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vismodegib este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **22** de state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Prognosticul pacienților cu CBC este favorabil, cu o supraviețuire de 100% pentru cazurile în care tumora nu s-a răspândit la alte structuri. Incidența de metastazare este estimată la < 1%, iar rata de recidivă este < 5%.

5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Așa cum s-a argumentat mai sus, DCI Vismodegib reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru indicația menționată la punctul 1.9.

Rezultatele studiului ERIVANCE, amintite la punctul 2.1, au arătat că supraviețuirea mediană (evaluată de un comitet independent) fără progresie a bolii a fost de 9,5 luni în ambele cohorte de pacienți (CBCm și CBCla), iar supraviețuirea mediană totală a fost de 33,4 luni.

5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Estimările incidenței carcinomului bazocelular sunt imprecise, deoarece în majoritatea țărilor nu există un registru al cancerului care să culeagă date despre CBC. Reprezintă 80% din cancerele de piele non-melanomice. Registrul cancerelor de piele din Italia a calculat o rată a incidenței CBC de 88 la 100.000 de locuitori în perioada 1993-1998.

În mod obișnuit leziunile cutanate se dezvoltă pe zonele de piele expuse la soare, capul și gâtul fiind cele mai afectate și sunt local invazive, agresive și distructive pentru piele și structurile înconjurătoare, inclusiv osul. Carcinomul bazocelular metastazează rar, ratele variind de la 0,0028% la 0,55%, însă pot determina o morbiditate semnificativă a pacientului, cum ar fi distrugerea locală a țesuturilor și desfigurarea.

CBC metastazat și CBC local avansat inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie nu se regăsesc în Orphanet ca boală rară dar, reprezintă afecțiuni grave, cronic debilitante, care pun în pericol viața pacienților.

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	67

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vismodegib, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Vismodegib și DC Erivedge 150 mg capsule, pentru indicația: „Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- *carcinom bazocelular metastazat simptomatic*
- *carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie”.*

Referințe bibliografice:

1. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erivedge-h-c-2602-ii-0025-q-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
2. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20210701151842/anx_151842_ro.pdf)
3. ESMO Guidelines ([EMA Recommends Extension of Indications for Cemiplimab \(esmo.org\)](https://www.esmo.org/ESMO%20Guidelines/ESMO%20Guidelines%20for%20Cemiplimab))
4. National Cancer Drugs Fund List actualizată la data de 26.10.2022 (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/national-cdf-list-v1.236.pdf>)
5. NCCN Guidelines ([NCCN Guidelines for Patients Basal Cell Skin Cancer](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines.asp?cat=derm))
6. (https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-basal-cell-carcinoma?search=basal%20cell%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. (https://emedicine.medscape.com/article/276624-overview?icd=ssl_login_success_221103)
8. Basal Cell Carcinoma (<https://plasticsurgerykey.com/basal-cell-carcinoma-2/#56059562>)
9. Metastatic and locally aggressive BCC: Current treatment options (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8517578/#ccr34965-bib-0015>)
10. STEVIE: A Study of Vismodegib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01367665>)
11. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study (<https://www.nature.com/articles/s41416-020-01220-w>)
12. Annals of Oncology ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)61547-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)61547-4/pdf))

Raport finalizat în data de: 17.11.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu