



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VISMODEGIB

**INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu: • carcinom bazocelular metastazat
simptomatic • carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție
chirurgicală sau radioterapie**

Data depunerii dosarului

07.08.2024

Numărul dosarului

25584

PUNCTAJ: 90 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Vismodegib
- 1.2. DC: Erivedge 150 mg capsule
- 1.3. Cod ATC: L01XJ01
- 1.4. Data eliberării APP inițial: 12 iulie 2013
- 1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Deutschland
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
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 MS Nr. 2.408^{*)} din 19 iulie 2023, actualizat la data de 29.10.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	18989,06 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	678,18 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Erivedge

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

Durata tratamentului: În studiile clinice, tratamentul cu Erivedge a fost continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Întreruperile de tratament, cu durata de până la 4 săptămâni, au fost permise în funcție de tolerabilitatea individuală. Beneficiul continuării tratamentului trebuie evaluat în mod regulat, durata optimă a tratamentului variind pentru fiecare pacient în parte.

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 x LSN, cu orice valoare a AST • moderat: 1,5 x LSN $<$ BT $<$ 3 x LSN, cu orice valoare a AST • sever: 3 x LSN $<$ BT $<$ 10 x LSN, cu orice valoare a AST.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP.
- Femei gravide sau care alăptează
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu respectă condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge
- Administrarea concomitentă cu sunătoarea (Hypericum perforatum)

Mecanism de acțiune: Vismodegib este un inhibitor de dimensiuni mici al căii Hedgehog, destinat administrării orale. Semnalizarea căii Hedgehog cu ajutorul proteinei transmembranare Smoothed (SMO) conduce la activarea și localizarea nucleară a factorilor de transcripție ai oncogenelor asociate gliomului (GLI) și la inducția genelor țintă pentru calea Hedgehog. Multe dintre aceste gene sunt implicate în proliferare, supraviețuire și diferențiere celulară. Vismodegib se leagă de proteina SMO și o inhibă, blocând astfel transducția semnalului Hedgehog.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Erivedge a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Vismodegib pentru indicația terapeutică: „ **tratamentul pacienților adulți cu:** • **carcinom bazocelular metastazat simptomatic** • **carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie,**„ prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI DESPRE CARCINOMUL BAZOCELULAR

Carcinomul bazocelular este o tumoră epitelială malignă care se dezvoltă din celulele bazale ale epidermului și anexelor sale. Este cea mai comună tumoră malignă de la nivel cutanat. Incidența sa nu este bine cunoscută, deoarece nu este raportată sistematic în registrele destinate afecțiunilor carcinomatoase.

În etiologia carcinomului bazocelular sunt implicați mai mulți factori: radiațiile actinice, expunerea cronică la radiațiile ultraviolete; radiațiile ionizante; factori genetici: fototipul cutanat I și II; afecțiuni genetice preexistente; carcinogeni chimici: arsenic, gudroane, hidrocarburi policiclice aromate; imunodepresia; cicatrici și injuria cutanată cronică. Factorul de risc major este reprezentat de expunerea cronică la radiațiile ultraviolete.

Carcinomul bazocelular afectează de preferință pacienții adulți după vârsta de 50 de ani. Există unele modificări patologice ale materialului genetic care determină dezvoltarea carcinomului bazocelular la vârste tinere. Unele date din literatura de specialitate evidențiază că mediana vârstei de debut a carcinomului bazocelular este 67 de ani.

Dintre elementele tabloului clinic ale carcinomului bazocelular amintim:

- papule și plăci infiltrate eritematoase, cu suprafața netedă, lucioasă care cresc lent în dimensiuni; plăcile pot fi delimitate de un chenar de papule lucioase (perle epiteliomatoase);
- localizare: predominant în 2/3 superioare ale feței (majoritatea cazurilor); într-un procent mic de cazuri există alte localizări precum mucoasa bucală, trunchi, vulvă, etc
- leziunile sunt de obicei asimptomatice;
- în general dezvoltarea este lentă, în ani de zile cu excepția formelor ulcerate.

Diagnosticul precoce este important, astfel încât pacienților li se va recomanda evitarea luminii ultraviolete excesive.

Diagnosticul se bazează pe istoricul personal, examinarea tegumentului și a mucoaselor, pe biopsie cutanată și examinarea histopatologică a tumorilor excizate, cu controlul marginilor și bazei tumorilor. Leziunile cutanate pot fi unice sau multiple și pot îmbrăca mai multe forme clinice. Dintre formele clinice ale carcinomului bazocelular amintim:

1. superficiale – carcinomul bazocelular pagetoid, carcinomul bazocelular eritemato-scuamos;
2. exofitice – carcinomul bazocelular globulos (nodular), carcinomul bazocelular ulcero-vegetant, carcinomul bazocelular polilobat, carcinomul bazocelular chistic;
3. endofitice- carcinomul bazocelular perlat, carcinomul bazocelular perlat-ulcerat, carcinomul bazocelular ulcero-cicatricial, ulcus rodens;
4. carcinomul bazocelular pigmentar;
5. epiteliomatoza bazo-celulară;
6. carcinomul bazocelular morfeiform.

Carcinomul bazocelular metastazează excepțional de rar, însă neglijența terapeutică poate duce la mutilări prin interesarea structurilor profunde.

Din punct de vedere clinic și terapeutic, este importantă clasificarea propusă de Ghidul Colegiului Regal al Patologilor din Londra, actualizat în 2014, care împarte tipurile de carcinomul bazocelular 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: carcinomul bazocelular nodulo-chistic (variantea cea mai frecventă, 60-80% din cazuri), carcinomul bazocelular superficial (lichen pagenoid sau eritematos, pe trunchi sau abdomen), carcinomul bazocelular fibroepitelial (fibroepiteliomul Pinkus), carcinomul bazocelular cheratozic (pilos), carcinomul bazocelular adenoid, carcinomul bazocelular pigmentar (de diferențiat de melanomul malign).

Tipurile cu malignitate crescută (cu creștere agresivă) sunt: carcinomul bazocelular infiltrativ (invazia perineurală și cea perivasculară sunt întâlnite frecvent), carcinomul bazocelular morfeiform (sclerozant, fibrozat, cu



variantele cheloidă), carcinomul bazocelular micronodular, carcinomul bazocelular bazoscuamos (metatipic), asociat cu un risc mai mare de invazie perineurală, vasculară și chiar metastazare.

Tratamentul carcinomului bazocelular are ca scop înlăturarea completă a tumorii cu cel mai bun rezultat cosmetic. Dacă este lăsată netratată, tumora va progresa, va continua să crească local, să sângereze și să distrugă țesutul din jur. Atunci când carcinomul bazocelular este localizat în apropierea unor organe, precum ochii, urechile și nasul, sau crește în apropierea unui nerv, pot apărea complicații severe.

Factorii care influențează alegerea metodei de tratament sunt: tipul de carcinom bazocelular, localizarea și mărimea tumorii, vârsta pacientului, experiența medicului și costul terapiei. Majoritatea formelor limitate ca dimensiune se vindecă prin intervenție chirurgicală în mai mult de 97% din cazuri. Riscul cel mai frecvent este recidiva.

În unele cazuri rare (în 0,5%-2% din cazuri), pe fondul neglijenței pacientului sau a unei îngrijiri necorespunzătoare, sau în cazul unor forme deosebit de agresive, carcinomul bazocelular poate deveni local avansat, nefiind eligibil pentru intervenții chirurgicale nevătămătoare (exenterație oculară, amputație a urechii sau a nasului, desfigurare majoră etc.) sau radioterapie.

În alte cazuri rare (0,003 până la 0,5%), carcinomul bazocelular poate metastaza, în special la nivelul ganglionilor limfatici, plămânilor sau la nivel osos.

Tratamentul de primă linie al acestor forme avansate se bazează pe utilizarea inhibitorilor căii de semnalizare Hedgehog, cum ar fi Vismodegib sau Sonidegib. În majoritatea cazurilor carcinomul bazocelular exprimă mutații în această cale făcându-le accesibile acestui tip de terapie țintită. Vismodegib și Sonidegib, au atins rate ridicate de răspuns obiectiv.

Pentru Vismodegib, ratele de răspuns obiectiv raportate au fost de aproximativ 43% în carcinomul bazocelular local avansat și 30% în carcinomul bazocelular metastatic.

Pentru Sonidegib, ratele de răspuns obiectiv raportate au fost de 56% în carcinomul bazocelular local avansat și 8% în carcinomul bazocelular metastatic. Aceste tratamente cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog sunt frecvent asociate cu reacții adverse care pot limita utilizarea lor, în special la pacienții în vârstă: scădere ponderală, anorexie și ageuzie, vărsături, fatigabilitate.

În cazul eșecului acestor tratamente sau al intoleranței care face imposibilă continuarea acestora, nu există multe alternative de tratament. Cemiplimabul este una dintre alternativele existente. Altă alternativă este reprezentată de chimioterapia, care însă este inefficientă asupra acestui tip de tumoră, chimioterapia asociind o tolerabilitate scăzută la populația vârstnică.

3. MANAGEMENTUL CARCINOMULUI BAZOCELULAR CORESPUNZĂTOR GHIDURILOR INTERNAȚIONALE

Pe site-ul ESMO, la secțiunea nouă în oncologie, este menționată 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 carcinom bazocelular care a progresat sau care sunt intoleranți la un inhibitor al căii Hedgehog.

Recomandarea de tratament medicamentos a carcinomului bazocelular din ghidul american NCCN Guidelines Versiunea 3 din anul 2024 este prezentată succint în figura următoare.



Sursa: NCCN guidelines 2024

4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI VISMODEGIB

Studiul clinic pivot ERIVANCE BCC (SHH4476g) a fost un studiu de cohortă de tip 2, multicentric, internațional, cu un singur braț.

Carcinomul bazocelular (CBC) metastazat a fost definit ca CBC care s-a extins dincolo de piele, la alte părți ale corpului, inclusiv noduli limfatici, plămâni, oase și/sau organe interne.

Pacienții cu carcinom bazocelular avansat local (CBCal) au prezentat leziuni cutanate inadecvate pentru intervenția chirurgicală (inoperabile, sau pentru care intervenția chirurgicală ar fi condus la o deformare substanțială sau la morbiditate) și leziuni în cazul cărora radioterapia nu a avut succes, a fost contraindicată sau inadecvată. Înaintea înrolării în studiu, diagnosticarea CBC a fost confirmată histologic.

Pacienții cu sindromul Gorlin, care au prezentat cel puțin o leziune caracteristică pentru carcinom bazocelular avansat (CBCa) și au îndeplinit criteriile de includere, au fost eligibili pentru a participa în studiu.

Tratamentul pacienților a constat în administrarea orală zilnică a unei doze de 150 mg Erivedge.

Vârsta mediană a populației evaluabile din punct de vedere al eficacității a fost 62 de ani (46% dintre aceștia având peste 65 de ani), 61% dintre aceștia fiind bărbați și 100% rasă albă.

În cohorta de pacienți cu CBCm, 97% dintre pacienți urmaseră diverse terapii precum intervenții chirurgicale (97%), radioterapie (58%) sau tratamente sistemice (30%).

În cohorta de pacienți cu CBCal (n = 63), 94% dintre pacienți urmaseră diverse terapii precum intervenții chirurgicale (89%), radioterapie (27%) și tratamente sistemice/topice (11%).

Durata mediană de tratament a fost de 12,9 luni (a variat între 0,7 și 47,8 luni).

Criteriul final primar a fost rata de răspuns obiectiv (ORR), așa cum a fost evaluată de către un grup independent de evaluare (IRF), așa cum este prezentat în tabelul următor.

Răspunsul obiectiv a fost definit ca răspunsul parțial sau complet, determinat în urma a două evaluări consecutive, efectuate la distanță de cel puțin 4 săptămâni. În cohorta de pacienți cu CBCm, răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu Criteriile de evaluare a răspunsului la tumori solide (RECIST) versiunea 1.0.

În cohorta de pacienți cu CBCal, răspunsul tumoral a fost evaluat pe baza aprecierii vizuale a tumorii externe și ulceratei, imagisticii tumorii (acolo unde a fost posibil) și a biopsiei acesteia.

Un pacient a fost considerat respondent în cohorta de pacienți cu CBCal dacă nu a prezentat progresia bolii, iar cel puțin unul dintre următoarele criterii a fost îndeplinit:

- (1) reducerea cu $\geq 30\%$ a dimensiunii tumorii [suma celor mai lungi diametre (SLD)] de la momentul inițial, în cazul leziunilor țintă, observată cu ajutorul radiografiei;
- (2) reducerea cu $\geq 30\%$ a SLD de la momentul inițial, în cazul leziunilor țintă, pe baza aprecierii vizuale;
- (3) rezoluția completă a ulcerărilor tuturor leziunilor țintă. Datele importante sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 1: Rezultatele privind eficacitatea în cazul tratamentului cu Erivedge din studiul clinic SHH4476g (perioadă de urmărire de 21 de luni conform IRF și 39 de luni conform evaluării de către investigator, după înrolarea ultimului pacient): pacienți evaluabili din punctul de vedere al eficacității

	Evaluare de către IRF		Evaluare de către investigator	
	CBCm (n = 33)	CBCal** (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCal** (n = 63)
Respondenți ÎI 95% pentru răspunsul global	11 (33,3%) (19,2%, 51,8%)	30 (47,6%) (35,5%, 60,6%)	16 (48,5%) (30,8%, 66,2%)	38 (60,3%) (47,2%, 71,7%)
Răspuns complet	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Răspuns parțial	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Boală stabilă	20	22	14	15
Boală progresivă †	1	8	2	6
Durata mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%)	7,6 (5,5, 9,4)	9,5 (7,4, 21,4)	14,8 (5,6, 17,0)	26,2 (9,0, 37,6)
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (luni) (ÎI 95%)	9,5 (7,4, 11,1)	9,5 (7,4, 14,8)	9,3 (7,4, 16,6)	12,9 (10,2, 28,0)
OS mediană (luni) (ÎI 95%)			33,4 (18,1, NE)	NE (NE, NE)
Rata supraviețuirii la 1 an (ÎI 95%)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = nu este estimabil *Populația evaluabilă din punct de vedere al eficacității este definită ca totalitatea pacienților înrolați cărora li s-a administrat orice cantitate din Erivedge și pentru care rezultatul examinării țesutului arhivat sau a biopsiei de la începutul tratamentului, de către medicul anatomopatolog independent, a fost caracteristic pentru CBC. † Datele care nu au putut fi evaluate/lipsesc au inclus 1 pacient cu CBCm și 4 pacienți cu CBCal. ‡ Progresia bolii în cohorta de pacienți cu CBCal este definită ca îndeplinind unul dintre următoarele criterii: (1) creșterea cu $\geq 20\%$ a sumei diametrelor celor mai lungi ale leziunilor

țintă (determinate fie cu ajutorul radiografiei, fie pe baza aprecierii vizuale a dimensiunii) (2) Ulcerații noi ale leziunilor țintă care nu prezintă semne de vindecare în decurs de cel puțin 2 săptămâni, (3) Leziuni noi determinate cu ajutorul radiografiei sau a examinării fizice, (4) Progresia leziunilor non-țintă conform RECIST.
**54% dintre pacienții cu CBCal nu au prezentat semne ale CBC la 24 de săptămâni.

Așa cum este indicat în graficele în cascadă din figurile 1 și 2 care descriu reducerea maximă a dimensiunii leziunii (leziunilor) pentru fiecare pacient, majoritatea pacienților din ambele cohorte au prezentat micșorarea tumorii, conform evaluării IRF.

Figura 1 Cohorta de pacienți cu CBC metastazat în studiul clinic SHH4476g

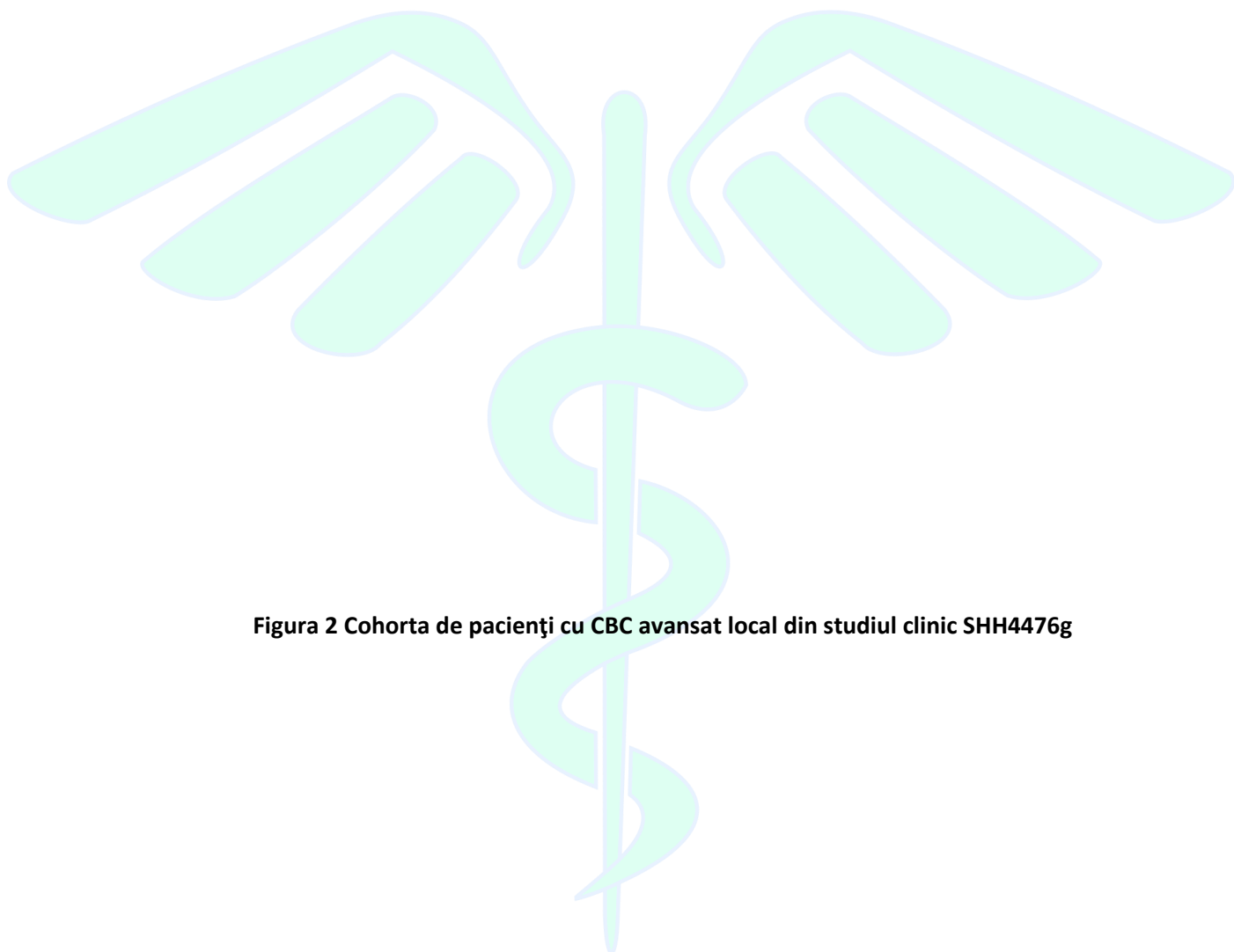


Figura 2 Cohorta de pacienți cu CBC avansat local din studiul clinic SHH4476g



Timpul până la reducerea maximă a tumorii

Conform evaluării IRF, în rândul pacienților care au prezentat reducerea tumorii, timpul median până la reducerea maximă a tumorii a fost de 5,6 și 5,5 luni la pacienții cu CBCal, respectiv la cei cu CBCm.

Conform evaluării investigatorului, timpul median până la reducerea maximă a tumorii a fost de 6,7 și 5,5 luni la CBC, respectiv la cei cu CBCm.

Electrofiziologia cardiacă

Într-un studiu complet privind intervalul QTc, efectuat la 60 de pacienți sănătoși, administrarea de Erivedge în doze terapeutice nu a avut niciun efect asupra intervalului QTc.

Rezultatele studiilor post-aprobare

Un studiu clinic de fază II, deschis, non-comparativ, multicentric, post-aprobare (MO25616) a fost efectuat la 1232 pacienți cu CBC avansat, dintre care 1215 cu CBCal (n = 1119) sau CBCm (n = 96) au putut fi evaluați din punct de vedere al eficacității și siguranței.

CBCal a fost definit drept leziuni cutanate pentru care nu se putea interveni chirurgical (inoperabile sau în cazul cărora intervenția chirurgicală ar fi determinat un grad semnificativ de diformitate) și pentru care radioterapia a fost fie ineficientă, fie contraindicată. CBC metastazat a fost definit ca metastaze la distanță confirmate histologic.

Înainte de înrolare, diagnosticul de CBC a fost confirmat histologic.

Pacienților li s-a administrat zilnic tratament cu Erivedge în doză 150 mg, administrată oral.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 72 de ani.

Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (57%); 8% au avut CBCm, iar 92% CBCal. În cohorta de pacienți cu boală metastazată, majoritatea pacienților au fost tratați anterior, inclusiv chirurgical (91%), prin radioterapie (62%) și terapie sistemică (16%).

În cohorta de pacienți cu boală avansată local, majoritatea pacienților au fost tratați anterior, inclusiv chirurgical (85%), prin radioterapie (28%) și terapie sistemică (7%).

Durata mediană a tratamentului a fost de 8,6 luni (interval, 0 – 44,1). Dintre pacienții din populația cu boală măsurabilă și confirmată histologic care a putut fi evaluată din punct de vedere al eficacității, 68,5% din cohorta CBCal și 36,9% din cohorta CBCm au prezentat răspuns la tratament, conform RECIST v1.1.

La pacienții cu răspuns confirmat (parțial sau complet), durata mediană a răspunsului a fost de 23,0 luni (ÎI 95%: 20,4 – 26,7) în cohorta CBCal și 13,9 luni (ÎI 95%: 9,2 - NE) în cohorta CBCm.

Răspunsul complet a fost obținut la 4,8% dintre pacienții din cohorta CBCm și 33,4% din cohorta CBCal. Răspunsul parțial a fost obținut la 32,1% dintre pacienții din cohorta CBCm și 35,1% din cohorta CBCal.

Datele referitoare la pacienții vârstnici sunt limitate. În studiile clinice desfășurate la pacienții cu CBCa, 40% dintre pacienți au fost pacienți vârstnici (≥ 65 de ani). Analiza farmacocinetică populațională sugerează că vârsta nu a avut un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrației de vismodegib la starea de echilibru.

Există date limitate la pacienții non-caucazieni. Deoarece numărul pacienților care nu au fost caucazieni a fost sub 3% din populația totală (6 negri, 219 caucazieni), rasa nu a fost evaluată ca o covariabilă în analiza farmacocinetică populațională.

Excreția renală a vismodegib administrat pe cale orală este scăzută. Prin urmare, este puțin probabil ca insuficiența renală ușoară și moderată să aibă un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vismodegib. Analiza



FC populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară (cu clearance-ul creatininei ajustat în funcție de suprafața corporală de 50 până la 80 ml/min, n=58) și moderată (cu clearance-ul creatininei ajustat în funcție de suprafața corporală de 30 până la 50 ml/min, n=16), a arătat că insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vismodegib. Datele disponibile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt foarte limitate.

Căile principale de eliminare a vismodegib implică metabolismul hepatic și secreția biliară/intestinală. Într-un studiu clinic desfășurat la pacienți cu insuficiență hepatică (grad de afectare bazat pe valorile AST și bilirubinei totale ale pacientului), cărora li s-au administrat doze multiple de vismodegib, s-a demonstrat că, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (criterii conform NCI-ODWG, n=8), moderată (criterii conform NCI-ODWG, n=6) și severă (criterii conform NCI-ODWG, n=3), profilul farmacocinetic al vismodegibului a fost comparabil cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală (n=9).

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Erivedge a fost evaluată în studii clinice cu 138 de pacienți tratați pentru carcinom bazocelular avansat (CBCa), care include atât CBC metastazat (CBCm) cât și CBC avansat local (CBCal).

În patru studii clinice deschise, de fază 1 și 2, pacienții au fost tratați cu cel puțin o doză de Erivedge administrat ca monoterapie, în doze ≥ 150 mg. În studiile clinice, dozele > 150 mg nu au determinat concentrații plasmatiche mai ridicate, iar pacienții cărora li s-au administrat doze > 150 mg au fost incluși în analiză. În plus, siguranța a fost evaluată într-un studiu efectuat după autorizare, care a înrolat 1215 pacienți cu CBCa evaluabili din punct de vedere al siguranței și tratați cu doza de 150 mg. În general, profilul de siguranță observat a fost uniform în rândul pacienților cu CBCm și la cei cu CBCal.

Tabel nr. 2 Reacții adverse apărute la pacienții tratați cu Erivedge

Clasificarea MedDRA pe ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine			pubertate precoce****
Tulburări metabolice și de nutriție	scădere a apetitului	deshidratare	
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie, ageuzie	hipogeuzie	
Tulburări gastrointestinale	greață, diaree, constipație, vărsături, dispepsie	durere în partea superioară a abdomenului durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale enzimelor hepatice**	leziune hepatică indusă medicamentos*****
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	alopecie, prurit, erupție cutanată tranzitorie	madaroză, creștere anormală a părului	sindromul StevensJohnson (SSJ)/necroliză toxică epidermală (NTE)/reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA) *****
Tulburări musculoscheletice și ale	spasme musculare,		fuziunea prematură a



țesutului conjunctiv	artralgie, durere la nivelul extremităților		epifizelor****
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	amenoree*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	scădere ponderală fatigabilitate durere	astenie	

Toate raportările au la bază RA de toate gradele, în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 3.0, cu excepția cazurilor în care este precizat altfel. *Din cele 138 de paciente cu CBC avansat, 10 au fost FPF. La 3 dintre acestea a fost raportată amenoreea (30%). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dicționar medical pentru activități de reglementare). **Include termenii preferați: rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului, creștere a bilirubinei din sânge, creștere a gama-glutamil transferazei, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice. *** Observate la pacienții dintr-un studiu efectuat după autorizare, care a inclus 1215 pacienți care au putut fi evaluați din punct de vedere al siguranței tratamentului. **** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri individuale la pacienții cu meduloblastom***** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate la pacienți cazuri de leziune hepatică indusă medicamentos. ***** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate la pacienți cazuri de RACS (incluzând SSI/NTE, sindrom DRESS și PEGA).

5. AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus la dosar autorizația de studiu clinic de fază II denumit „A single arm, open-label, phase II, multicentre study to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BCC).,„. Denumit și studiul STEVIE, acesta a fost înregistrat cu următoarele coduri:

- MO25616
- 2011-000195-34 (EudraCT Number)
- NCT01367665.

Autorizația a fost emisă în data de 11.04.2013 și menționează 5 centre de investigație din România. Conform site-ului ClinicalTrials.gov, acestea au fost:

Conform informațiilor prezentate pe site-ul Clinical Trials Register, în România au fost înrolați 9 pacienți. Solicitantul a depus ca parte a documentației și raportul final de studiu. Precizăm că acest studiu a stat la baza evaluării post-aprobare a medicamentului Erivedge de către Comisia Europeană, pentru indicația de la punctul 1.9.



Rezultatele studiului sunt prezentate în secțiunea *EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI VISMODEGIB*, Rezultatele studiilor post-aprobare.

6. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Vismodegib este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în Marea Britanie și în **22** de state membre ale Uniunii Europene, 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.

7. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

7.1. 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 carcinom bazocelular este favorabil, cu o supraviețuire de 100% pentru cazurile în care tumora nu s-a răspândit la nivelul altor structuri. Incidența de metastazare este estimată la < 1%, iar rata de recidivă este < 5%.

7.2. 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

Rezultatele studiului ERIVANCE, amintite în cadrul acestui raport la secțiunea *EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI VISMODEGIB*, au arătat că mediana supraviețuirii fără progresie a bolii, evaluată de către un comitet independent, a fost de 9,5 luni în ambele cohorte de pacienți (CBCm și CBCal), iar mediana supraviețuirii generale a fost de 33,4 luni.

7.3. 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

Conform informațiilor furnizate pe site-ul Orphanet, anumite forme ale carcinomului bazocelular sunt încadrate ca boală rară. Acestea sunt prezentate în figura următoare:

Sursa: site Orphanet, accesat în data de 31.10.2024

8. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
Stadiul evolutiv al bolii (7.2, 7.3)	20
TOTAL: 90 de puncte	

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI VISMODEGIB** evaluat pentru indicația terapeutică „**Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu: • carcinom bazocelular metastazat simptomatic • carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie,**” întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI VISMODEGIB** cu indicația terapeutică „**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. RCP Erivedge
2. EPAR Erivedge
3. H.G. nr. 720/2008 actualizat
4. OMS nr. 861/2014 actualizat
5. Ordinului MS Nr. 2.408¹⁾ din 19 iulie 2023, actualizat la data de 29.10.2024
6. HAS Libtayo
7. EPAR LIBTAYO
8. ESMO site
9. NCCN guidelines
10. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01367665?locStr=Romania&country=Romania&cond=Basal%20Cell%20Carcinoma&term=GDC-0449&intr=vismodeqib&rank=1>
11. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000195-34/results>
12. Carcinom bazocelular frontal. Considerații clinico-terapeutice, Iulia Greuc și colab, *DermatoVenerol. (Buc.)*, 55: 353-359
13. https://eado.org/medias/Content/Files/2019_BCC_guidelines_EJC2019.pdf
14. <https://www.orpha.net/>

Raport finalizat în data de 12.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu