

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	ERIVEDGE (vismodegib)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	28 cps 150 mg Posologia: 150 mg/die Prezzo: 5.386 €/confezione* Regime rimborsabilità: Cnn (approvazione condizionata di EMA) ¹ Azienda titolare dell'AIC: Roche <i>* prezzo USA² con cambio valuta aggiornato al 18 marzo 2014.</i>	
Indicazione terapeutica	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma baso-cellulare (una forma di tumore cutaneo a crescita lenta) in stadi avanzati: quando il tumore è metastatico e causa sintomi o quando è localmente avanzato e non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o con radioterapia.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	59.246 € <i>(risultato ottenuto considerando un trattamento di 10 mesi/paziente pari ad un totale di 11 confezioni³).</i>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua	Non disponibile

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Pazienti con carcinoma baso-cellulare metastatico o localmente avanzato non idonei al trattamento chirurgico	vismodegib in pazienti con mBCC * (33)	---	riduzione sostanziale del tumore o guarigione delle lesioni visibili **	10/33 (30%, 95%CI: 16%-48%); p=0.001	Sekulic et al. 2012
			PFS	9.5 mesi (95%CI: 7.4 - ND)	
	vismodegib in pazienti con laBCC * (63)		riduzione sostanziale del tumore o guarigione delle lesioni visibili ***	27/63 (43%, 95%CI: 30%-56%); p<0.001	
			PFS	9.5 mesi (95%CI: 7.4 - 11.9)	
Pazienti con carcinoma baso-cellulare metastatico o localmente avanzato non idonei al trattamento chirurgico	vismodegib in pazienti con mBCC § (57)	---	riduzione sostanziale del tumore o guarigione delle lesioni visibili **	12/39 (30.8%, 95%CI: 17%-47.6%); p= non disponibile	Chang et al. 2014
	vismodegib in pazienti con laBCC § (62)		riduzione sostanziale del tumore o guarigione delle lesioni visibili ***	26/56 (46.4%, 95%CI: 33%-60.3%); p= non disponibile	

*vismodegib= 150mg/die (durata del trattamento di 10 mesi)³

** eventi valutati in accordo ai criteri RECIST⁴ (si veda anche tabella 1 del materiale supplementare dello studio di Sekulic et al. 2012)

*** eventi valutati considerando una riduzione di almeno il 30% - rispetto al baseline - delle dimensioni del carcinoma valutate visibilmente o tramite esami radiografici.

§ vismodegib= 150mg/die (durata del trattamento di 5.5 mesi)⁴

Profilo di sicurezza studio di Sekulic et al.³

- discontinuità al trattamento: 42.4% (14/33) nei pazienti con mBCC e 54.9% (39/71) in quelli con laBCC. La progressione della malattia è stata la causa della discontinuità al trattamento nel 18.2% (6/33) dei pazienti con mBCC e nel 7% (5/71) in quelli con laBCC; la decisione del paziente di interrompere il trattamento è stata riportata nel 6.1% (2/33) nei pazienti con mBCC e nel 25.4% (18/71) in quelli con laBCC [valutazione dopo l'ultimo paziente arruolato nello studio: mBCC, 33; laBCC, 71].



- Il 25% (26/104) dei pazienti hanno riportato eventi avversi gravi (ex., morte, angina pectoris, disfunzione ventricolo sinistro, emorragia gastrointestinale etc.; si veda materiale supplementare dello studio di Sekulic et al. per maggiori dettagli).

Profilo di sicurezza studio di Chang et al.⁴

- Il 97.5% (116/119) dei pazienti hanno riportato un evento avverso (grado 1 e 2 la maggior parte; grado 3= 24; grado 4= 9). 20/119 pazienti hanno riportato eventi avversi gravi (grado 3= 12; grado 4= 6; grado 5= 2).
- Discontinuità al trattamento: la rilevanza clinica è difficilmente valutabile poiché l'approvazione da parte dell'FDA ha consentito a 79/120 pazienti di continuare la terapia con la specialità commerciale.

Abbreviazioni: mBCC, carcinoma baso-cellulare metastatico; laBCC, carcinoma baso-cellulare localmente avanzato; PFS, progression-free survival; ND, non disponibile.

Confronti indiretti

Non disponibili

Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
vismodegib (Erivedge)	28 cps 150mg	5.386 *	11 **	59.246	Nuovo prodotto

* prezzo USA² con cambio valuta aggiornato al 18 marzo 2014.

** risultato ottenuto considerando un trattamento di 10 mesi come riportato dallo studio di Sekulic et al.³



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo cessione Estav centro (Euro)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
---	---	---	---	---	---

NOTA. Nessun trattamento di riferimento è stato valutato in studi clinici.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: www.pubmed.org, accesso al 20 marzo 2014) per mezzo delle parole chiave vismodegib AND (cost[titl] OR economic[titl]), non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di vismodegib utilizzando un metodo denominato "quick and dirty" finalizzato alla stima di un prezzo "value-based."⁵⁻¹⁰</p> <p>I risultati dell'analisi hanno riportato un prezzo costo-efficace per vismodegib pari a 23.750 euro per il trattamento di un paziente, sulla base dei 9.5 mesi di PFS riportati nello studio di Sekulic et al. Considerando questo valore, il prezzo per confezione è stimato pari a 2.160 euro (<i>dato non pubblicato</i>).</p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>La ricerca su web ha riportato una valutazione HTA elaborata dal NPCE, National Center for Pharmacoeconomics, un'agenzia irlandese che fornisce valutazioni a supporto del servizio sanitario irlandese.¹¹</p> <p>L'analisi di costo-efficacia ha suggerito di non rimborsare vismodegib poiché ritenuto troppo costoso in relazione ai risultati clinici riportati dagli studi clinici.¹¹ Infatti, considerando un cut-off di 45.000 euro/QALY guadagnato, i risultati hanno riportato valori di ICER pari a 556.657 euro/QALY guadagnato per i pazienti mBCC e pari a 240.902 euro/QALY guadagnato per i pazienti laBCC.</p>
Classificazione innovazione	Non innovativo, Tipo C
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	20/03/2014
Commenti dell'estensore della scheda	<ul style="list-style-type: none"> - sebbene i risultati degli studi clinici abbiano riportato una risposta significativa al trattamento,^{3,4} nessun risultato clinicamente rilevante è stato riportato come sopravvivenza assoluta (OS). Riguardo invece la progression-free survival (PFS), i risultati hanno riportato una durata media di 9.5 mesi. - considerando i 223 pazienti sottoposti al trattamento con vismodegib nei due studi sopra descritti,^{3,4} circa il 20% (44/223) hanno riportato eventi avversi gravi. - la discontinuità al trattamento è stata riportata nel 42.4%



	<p>(14/33) dei pazienti con mBCC e nel 54.9% (39/71) in quelli con laBCC.³ La percentuale di discontinuità al trattamento nello studio di Chang et al. è difficilmente valutabile come clinicamente rilevante poiché l'approvazione FDA ha consentito ai pazienti di continuare la terapia con il trattamento commerciale.</p> <p>- il NCPE (National Center for Pharmacoeconomics) ha valutato sfavorevole il profilo costo-efficace di vismodegib.⁶</p> <p>- valutazioni farmacoeconomiche hanno stimato un prezzo costo-efficace di circa 2.160 euro/cnf (HTA Unit, ESTAV-Centro; dato non pubblicato).</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	ND

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).^{12,13}

BIBLIOGRAFIA

1. EMA, European Medicines Agency. Website: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. PharmaTimes online. Website: http://www.pharmatimes.com/article/12-01-31/FDA_approves_Roche_s_skin_cancer_drug_Erivedge.aspx
3. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmor E, Rudin CM, Chang AL, Low JA, Mackey HM, Yauch RL, Graham RA, Reddy JC, Hauschild A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2171-9.
4. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, Chen DM, Weiss GJ. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan;70(1):60-9.
5. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. *eBMJ* 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
6. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer.* 1996 Dec 1;78(11):2366-73.
7. Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer.* 1997 Aug;33(9):1373-9.
8. Messori A, Bosi A, Bacci S, Laszlo D, Trippoli S, Locatelli F, Van Lint MT, Di Bartolomeo P, Amici A. Retrospective survival analysis and cost-effectiveness evaluation of second allogeneic bone marrow



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

- transplantation in patients with acute leukemia. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant. 1999 Mar;23(5):489-95.
9. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Comparison between real prices and value-based prices of innovative drugs. December 2010. Available at: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/comparison-between-real-prices-and-value-based-pricesinnovative-drugs> Last accessed: 11/07/2013.
 10. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. eBMJ, 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
 11. NPCE, National Center for Pharmacoeconomics. Website: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/05/Vismodegib-Summary-Erivedge-210114.pdf>
 12. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
 13. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. Int J Clin Pharm. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.

