

Utlåtande Vismodegib (Erivedge®) vid basalcellscancer

Sammanfattning

Basalcellscancer (BCC) utgår från hudens basalcellslager och är den överlägset vanligaste hudcancerformen. En liten grupp patienter med basalcellscancer utvecklar lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom som inte är lämpad för behandling med kirurgi, strålbehandling eller annan terapi. För denna grupp kan Vismodegib (Erivedge®) som är en s.k. Hedgehog-hämmare vara ett nytt behandlingsalternativ. Det finns för närvarande fyra kliniska studier av måttlig kvalitet, varav en RCT, som rapporterar kliniska effekter och biverkningar för Vismodegib behandling av BCC. Studierna visar på kliniskt positiva effekter för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad BCC och för dem med Basalcells nevus syndrom (BCSN), men det förekommer också betydande biverkningar.

GRADE (⊕⊕○○) – Begränsat vetenskapligt underlag

Sammanfattande resultat av positiva behandlingseffekter

Författare (år),	Studiedesign (antal patienter)	Objektiv respons la-BCC	Objektiv respons m-BCC
LaRussou (2011)	Obs. studie n=33	19/33 (57 %)	
Sekulic (2012)	Obs. studie n=96	27/63 (43 %)	10/30 (30 %)
Chang (2014)	Obs. studie n=95	26/56 (46 %)	12/39(31 %)
Tang (2012) BCSN	RCT n=41	Storlek Antal naevi	<u>Behandling</u> -65% 2 <u>Placebo</u> -11% 29

- Kostnaderna för behandling kan f.n. endast grovt uppskattas då förhandlingar om prisrabatt pågår med företaget.
- Vismodegib ingår inte i läkemedelsförmånen efter beslut från TLV.
- NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda Vismodegib enligt godkänd indikation enligt prisöverenskommelsen med företaget och dessutom möjliggöra att läkemedlet kan följas upp och på nytt utvärderas efter senast tre års användning.
- Regionala riktlinjer i Region Skåne finns för användning av Vismodegib vid BCC sedan 2014-12-11.

Vismodegib (Erivedge®) vid basalcellscancer

Frågeställning

Användning av Vismodegib vid behandling av basalcellscancer i Region Skåne

Frågeställare

Sven Karlsson, verksamhetschef, docent, VO endokrin hud reproduktion
ögon sven.karlsson@skane.se, 046-177175

Bakgrund

Beskrivning av verkningsmekanism

Hedgehog-signalvägen är en kritisk regulator av cellernas utveckling (differentiering) vid embryogenesen och nedregleras normalt hos vuxna. Vid mutationer där denna signalväg är fortsatt aktiv kan emellertid flera olika cancerformer utvecklas, däribland basalcellscancer. Erivedge innehåller det aktiva ämnet Vismodegib som är en oralt tillgänglig, lågmolekylär hämmare av hedgehogsystemet. Hedgehog signalerar genom det transmembrana proteinet Smoothed (SMO) vilket leder till att transkriptionsfaktorn GLI ("Glioma-Associated Oncogene") aktiveras och lokaliserar till cellkärnan där den inducerar transkription av Hedgehogs målgener där många av dessa är inblandade i proliferation, överlevnad och differentiering av celler. Substansen Vismodegib binder till och hämmar SMO-proteinet och blockerar därigenom Hedgehog signaltransduktion vilket leder till krympning av cellerna i basalcellscancer med denna mutation.

Erivedge är avsedd för behandling av vuxna patienter med basalcellsnevussyndrom, lokalt avancerad basalcellscancer eller symtomatiskt metastaserande basalcellscarcinom som inte är lämpad för behandling med kirurgi eller strålning.

Projektledare

Sektionschef, Doc., ÖI Åke Svensson ake.svensson@skane.se. 040-331766

Berörda verksamheter

I första hand Dermatologi och venereologi, sekundärt Kirurgi, ÖNH, Onkologi, Oftalmologi

Verksamhetschef (-er)

Sven Karlsson, verksamhetschef, docent, VO endokrin hud reproduktion
ögon sven.karlsson@skane.se, 046-177175

Ort

Lund

Datum

2015-01-22

Aktuell sjukdom och vård

Aktuell patientgrupp/ sjukdom/ tillstånd och dess svårighetsgrad

Basalcellscancer (BCC) är den vanligaste hudcancern med cirka 40 000 fall om året varav huvuddelen hos individer äldre än 50 år. De flesta BCC växer lokalt, ulcererande, sällan infiltrativt, nästan aldrig metastaserande. 5-10% av tumörerna kan lokalt infiltrera subkutan vävnad, brosk, muskulatur och ben. Endast cirka 0,25 % av alla BCC växer aggressivt infiltrativt (la-BCC) eller metastaserande (m-BCC). Cirka 90 % av alla BCC har störningar i den s.k. Hedgehog signaleringen vilket orsakar eller starkt bidrar till att cellerna utvecklats till cancerceller.

En särskild form av BCC är BCNS = Basalcells nevus syndrom (Gorlin-Goltz syndrom), en autosomt ärftlig sjukdom orsakad av förändringar i en tumorsuppressorgen, kallad PITCH, som ligger på kromosom 9. PITCH är en komponent i Hedgehog signalkedjan. Dessa patienter får bland annat redan som unga multipla BCC.

Erivedge är en lågmolekylär substans som påverkar Hedgehog signaleringen i celler och i de flesta fall tycks kunna korrigerar störningen i Hedgehog signalkedjan vilket får BCC tumörerna att krympa eller försvinna

Nuvarande handläggning, utredning och behandlingsrutin för den aktuella patientgruppen

Den övervägande majoriteten av BCC kan med gott resultat behandlas med

- Excision
- Curettage och kryoterapi
- Curettage och elektrodesickation
- Fotodynamisk terapi (PDT)
- Imikvimod kräm – immunmodulerande
- Fluorouracil (5-FU) kräm – cytostatika
- Ablativ laserbehandling
- Strålbehandling av icke-operabla primärtumörer

Antal patienter per år som utreds/behandlas med nuvarande behandlingsrutin?

I RS uppskattas behovet kunna uppgå till 10 patienter per år.

Vårdkedja

Beroende utbredning och lokalisering av BCC kan specialister från Dermatologi och venerologi, Kirurgi, ÖNH, Onkologi, Oftalmologi och Plastikkirurgi involveras. Före beslut om behandling med Vismodegib görs multiprofessionell behandlingskonferens med berörda specialister.

Faktiska väntetider

Inga

Införande av ny metod/intervention/teknologi

Metod/intervention/ teknologi

Behandling med Vismodegib för patienter med lokalt avancerad basalcellscancer där behandling med kirurgi eller strålning är komplicerad eller ger stora bieffekter. Patienter med symtomatisk metastaserad basalcellscancer.

Potentiellt värde

Mindre destruktion av underliggande organ, färre sjukvårdsbesök och minskat lidande förbättrad livskvalitet.

Nyckelord

Vismodegib, basalcellscancer

Fokuserad fråga och PICO

Fokuserad fråga

Lämpar sig behandling med Vismodegib för rutinsjukvården i Region Skåne.

Definition

P	Patienter med basalcellsnevus syndrom. Lokalt avancerad basalcellscancer där behandling med kirurgi eller strålning är komplicerad eller ger stora bieffekter. Patienter med symtomatisk metastaserad basalcellscancer.
I	Vismodegib behandling
C	Konventionell BCC behandling framför allt kirurgi och strålbehandling
O	Livskvalitet, mortalitet, behandlingstid, sjukdagar, vårdkostnad

Kunskapsläge

Sammanfattning av kunskapsläget

Litteratursökning identifierade fyra kliniska studier

1. LaRussou (2011).
Öppen, multicenter, fas 1 säkerhets- och effektstudie. Ingen kontrollgrupp.
Sponsor Genentech.
Patienter med la-BCC (locally advanced), n=33. Behandlingsdos Vismodegib 150 mg dagl.
Tumörrespons under studietiden 19 av 33 (57%) och vid studieslut 12 av 33 (36%). Effektduration 12,8 månader (3,7-26,4).
GRADE (⊕⊕○○) – Begränsat vetenskapligt underlag
2. Sekulic (2012).
Öppen, multicenter, behandlingsstudie med två kohorter. Ingen kontrollgrupp.
Sponsor och medarbetare från Genentech.
Patienter med la-BCC, n=63 och med m-BCC (metastaserad), n=33.
Behandlingsdos Vismodegib 150 mg dagl. Oberoende utvärderare bedömde respons rate resp. stabil sjukdom i gruppen la-BCC till 43 % resp. 38 % och i gruppen med m-BCC till 30 % resp. 64 %. Båda grupperna hade effektduration på 7,6 månader. Patienter i båda grupperna avbröt terapin i förtid pga biverkningar m-BCC (9 %) och la-BCC(41 %).
GRADE (⊕⊕○○) – Begränsat vetenskapligt underlag
3. Tang (2012)
Multicenter, placebokontrollerad RCT. Forskningsanslag från Genentech till 1:a och sista författarna.
Patienter med BCNS (basalcells nevus syndrom), n=41. I behandlingsgruppen, n=26 och i placebogruppen, n=15. Behandlingsdos Vismodegib 150 mg dagl.
Jämförbara grupper vid studiestart. Effektmått var antalet nya naevus tillgängliga för kirurgi. Planerad behandlingstid 18 månader men blev i medeltal 8 (1-15) månader. I behandlingsgruppen avbröt 54 % av patienterna terapin i förtid p.g.a. biverkningar. Resultat efter 3 månader: Antalet nya naevus per patient-år var 2 i behandlingsgruppen och 29 i placebogruppen (p< 0,001). Storleken (största diameter) på befintliga naevus minskade med -65 % i behandlingsgruppen jämfört med -11 % i placebogruppen.
GRADE (⊕⊕○○) – Begränsat vetenskapligt underlag

4. Chang (2014)

Öppen, multicenter behandlingsstudie med två kohorter. Ingen kontrollgrupp. Sponsor Genentech men drog sig ur i förtid p.g.a. FDA-godkännandet av Vismodegib. Behandlingsdos Vismodegib 150 mg dagligen. Behandlingstiden var i genomsnitt 5,5 månader. Flera av patienterna hade tidigare behandlats med kemoterapi, strålning och några även med Hedgehog hämmare. Totalt enrullerades 120 patienter. Bortfall (n=34) p.g.a. sjukdomsprogress (n=16), personligt beslut (n=7), ingen uppföljning (n= 6) och biverkningar (n= 5). Patienter (n=95) utvärderades avseende effekt. Effekt mättes som summan av största BCC diameter i % av baslinje mätning. Antalet utvärderade med la-BCC, (n=56) och med m-BCC, (n=39). Komplet respons la-BCC, (n=6) och m-BCC, (n=2). Partiell respons la-BCC, (n=20) och m-BCC, (n=10). Stabil sjukdom la-BCC, (n=27) och m-BCC, (n= 20).

GRADE (⊕⊕○○) – Begränsat vetenskapligt underlag

Sammanfattande resultat av positiva behandlingseffekter

Författare (år),	Studiedesign (antal patienter)	Objektiv respons la-BCC	Objektiv respons m-BCC
LaRussou (2011)	Obs-studie n=33	19/33 (57 %)	
Sekulic (2012)	Obs-studie n=96	27/63 (43 %)	10/30 (30 %)
Chang (2014)	Obs-studie n=95	26/56 (46 %)	12/39(31 %)
Tang (2012) BCNS	RCT n=41	Storlek Antal naevi	<u>Behandling</u> -65% 2 <u>Placebo</u> -11% 29

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som drabbar > 30 % av patienter är:

Gastrointestinala inkl. diarré	95 %
Muskelspasmer och kramper	63 %
Håravfall	53 %
Smakförlust	52 %
Viktnedgång	39 %
Trötthet	34 %

Biverkningar har varit en vanlig orsak till att patienter lämnat pågående studier

Pågående studier

I Clin Trial Gov listas 13 pågående studier på BCC & BCNS behandling med Vismodegib

Rekommendation från myndigheter eller sakkunniga organisationer

- Internationella riktlinjer finns för närvarande inte.
- NLT-gruppen rekommenderar landstingen att tidsbegränsat använda Vismodegib enligt godkänd indikation i fall där ingen alternativ behandling finns att tillgå och med krav på dokumentation och analys av effekt och säkerhet i praktisk användning. Dokumentationen ska, tillsammans med data från en pågående internationell multicenterstudie (MO25616, STEVIE) ligga till grund för en ny bedömning av läkemedlet av NLT-gruppen i samverkan med Läkemedelsverket och TLV efter senast tre års användning
- Regionala riktlinjer för Region Skåne är utfärdade av läkemedelsrådet 2014-12-11.

Etik

Etiska risker

- | | | |
|--|---|--|
| • principen om "att göra gott"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| • principen om "att inte skada"? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| • principen om "rättvisa"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| • patientens människovärde eller autonomi? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| • patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| • undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| • resurstillgång och kräver nya prioriteringar? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |

Etiska överväganden

Principen om att inte skada har vi tolkat så att om man ger läkemedlet och om det har effekt så minskar destruktiva ingrepp. Vad gäller patient, människovärde eller autonomi så gäller det främst patienter med basalcells- och nevussyndrom och att basalcellscancer inte leder till avsevärt kortare liv men livskvaliteten kommer att vara betydligt nedsatt då patienten har en stor mängd tumörer som är svårbehandlade. I den mån läkemedelsbehandling med Vismodegib har effekt förändrar det livssituationen för patienten radikalt. Insättande av behandling i rutinsjukvård innebär en förskjutning av var resurstillgångarna ligger, d v s läkemedelskostnaderna ökar och det leder också till förändringar av befintligt omhändertagande.

Organisation

Interaktioner

Multidisciplinära bedömningsteam enligt ovan. Används redan.

Personal

Ingen påverkan

Lokaler

Ingen påverkan

Tidsaspekter

Inga hinder

Exklusivitet

Förskrivning endast i enlighet med de regionala riktlinjerna. Överläkare i dermatologi vid specialiserade enheten, Hudkliniken SUS som har erfarenhet av behandling av den godkända indikationen. Innan påbörjad behandling diskuteras och bedöms patientfallet av minst två olika överläkare vid kliniken.

Beslut

Förvaltningschefsbeslut för SUS erfordras

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Ingen ersättning finns i nuvarande läkemedelsbudget (2014)

Förväntad ekonomi

Läkemedelskostanden för en månads behandling för en patient beräknas till 45 000 SEK enligt prisavtal förhandlat av NLT- gruppen. En behandlingsomgång kan vara 3 – (6) månader

Ekonomiskt utrymme

Vismodegib finns upptaget i prognosrapporten för 2015 som en tillkommande kostnad och får finansieras via uppdragsersättningen till SUS där rekvisitionsläkemedel finns.

Hälsoekonomiska analyser

Avtalspriset för Erivedge ger en QALY på 900 tkr vilket har bedömts som acceptabelt och ger möjlighet för dessa patienter att få tillgång till preparatet under kontrollerade former. Vid QALY-beräkningen har man utgått från företagets modell, men haft hjälp av TLV. Uppskattningen av QALY-kostnad är bedömd som mycket osäker. NLT avtalet innehåller en rak rabatt, en maximal årlig betalning samt en försäkring för patienter som kan komma att behandlas mer än 4 år. Behandlingen har mot denna bakgrund bedömts som kostnadseffektiv av NLT gruppen.

Mål - uppdrag

Mål – uppdrag

Behandling av de aktuella patientgrupperna är en del av i Kliniken för dermatologi och venereologis basala uppdrag.

Kunskapsluckor, FoU

Identifierade kunskapsluckor

Långtidseffekter okända. Varaktighet i behandlingseffekt också osäker. Ett antal patienter tycks recidivera då terapin sätts ut och det har förslagits bero på att mutationer i Hedgehog signalsystemet i stamceller i huden leder till recidiv med nya tumörer. Biverkningar hos alla patienter är vanliga och leder ofta till att terapin avslutas av patienten. Allvarlighetsgraden i biverkningarna delvis okända.

FoU projekt

Alla patienter skall utvärderas i enlighet med Läkemedelrådets anvisningar. En planerad icke interventionsstudie har startat november 2014.

Publikationsöversikt

Söktermer

Vismodegib, basal cell carcinoma, treatment, basal cell nevus syndrome.

Sökta källor

PubMed, Embase, Cochrane Library, CRD, NIHR (inkl. NICE),

Sökstrategi

n.a.

Publikationsöversikt 5 år till år 2015-02-

Publication type	Total
HTA reports	0
Systematic reviews	0
Meta-analysis	0
Reviews other	> 5
Guidelines	0
RCT` s	1
Observational studies	3
Controlled cohort studies	0
Case controlled studies	0
Cross-observational studies	0
Cross-sectional studies	0
Other publications	-

Kontaktperson bibliotek

Malin Prymne, Sjukhusbiblioteket SUS, malin.prymne@skane.se

Eva Karin Karlsson, Sjukhusbiblioteket SUS, evakar.karlsson@skane.se

Referenser

1. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermeglia M, m.fl. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Molecular Oncology*. februari 2015;9(2):389–97.
2. Clin trials. Clinical trials vismodegib 150123.docx. 2015.
3. Vismodegib_vid_basalcellscancer_tidig bedömningsrapport_final_2013-01-04_kompl.pdf. 2014.
4. TLV bes140618-erivedge.pdf. 2014.
5. Regionala riktlinjer för läkemedlet Erivedge® (vismodegib) vid behandling av basalcellscancer (BCC) i Region Skåne.pdf. 2014.
6. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande vismodegib (Erivedge®). 2014.
7. Proctor AE, Thompson LA, O'Bryant CL. Vismodegib An Inhibitor of the Hedgehog Signaling Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(1):99–106.
8. Juhasz MLW, Marmur ES. Systematic review of vismodegib toxicity profile in the treatment of advanced Basal cell carcinomas compared to other systemic therapies in dermatology. *J Drugs Dermatol*. juni 2014;13(6):729–33.
9. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B, m.fl. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. januari 2014;70(1):60–9.

10. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJL, Paulussen ADC, Winnepenninckx VJ, m.fl. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. november 2014;71(5):1005–8.
11. Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I, m.fl. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. november 2014;71(5):904–11.e1.
12. Abidi A. Hedgehog signaling pathway: A novel target for cancer therapy: Vismodegib, a promising therapeutic option in treatment of basal cell carcinomas. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014;46(1):3.
13. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, m.fl. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2180–8.
14. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, m.fl. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2171–9.
15. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, m.fl. Phase I Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Refractory, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 15 april 2011;17(8):2502–11.