

Erivedge
vismodegib

LA **1^a**
TARGET
THERAPY
ORALE



PER IL CARCINOMA BASOCELLULARE LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO NON CANDIDABILI ALLA CHIRURGIA O ALLA RADIOTERAPIA¹

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.¹

Carcinoma basocellulare (BCC)



PAZIENTI

ETÀ - Il 95% delle diagnosi è fatta in individui di età compresa tra **40 e 79 anni**¹

ETNIA – Molto più frequente nei **caucasici**¹

GENERE – Incidenza circa del 30% più elevata negli **uomini** che nelle donne¹



LOCALIZZAZIONE

Circa il **90% delle lesioni** interessano la testa o il collo¹



FATTORI DI RISCHIO

Pigmentazione chiara della cute

Radiazioni UV e ionizzanti¹

Esposizione ad **arsenico** o a **idrocarburi policiclici aromatici**¹

Immunosoppressione¹

Cicatrici¹

Sindromi genetiche¹

Anamnesi di **pregresso BCC**¹

Residenza in prossimità dell'equatore¹

Carcinoma basocellulare avanzato (aBCC)

I BCC sono generalmente curabili con un approccio locale¹

MA IN ALCUNI CASI

I BCC localmente invasivi non suscettibili di un approccio chirurgico o radiante
e i BCC metastatici sono definiti BCC avanzati
e per essi, fino a poco tempo fa, erano disponibili limitate opzioni di trattamento¹

I pazienti con aBCC rientrano in 2 categorie¹

Pazienti che si presentano con aBCC perché **ritardano a sottoporsi a controllo medico**¹

Pazienti con BCC **intrinsecamente aggressivi e refrattari** al trattamento o che **recidivano** dopo il trattamento¹



Esperienza sul campo



L'esperienza del dermatologo



L'esperienza dell'oncologo

I pazienti con aBCC sono soggetti ad un elevato carico sia fisico sia psicologico¹

FISICO¹

Dolore
Perdite ematiche con anemia e astenia
Ulcerazioni/ferite a rischio di infezione
Limitazione dei movimenti o delle funzioni d'organo a causa della localizzazione dell'aBCC
Eventi avversi/esiti dovuti ai trattamenti chirurgici, radioterapici e chemioterapici

PSICOLOGICO¹

Depressione
Ansia
Isolamento sociale
Difficoltà nell'ambito lavorativo
Difficoltà di relazione e gestione delle dinamiche familiari

Anche i **pazienti** nei quali la **malattia è stabile** o è stata trattata con successo possono presentare **significative limitazioni funzionali** dovute a esiti chirurgici estetici e/o funzionali, dolore cronico¹

Caratteristiche di una popolazione di pazienti con BCC localmente avanzato

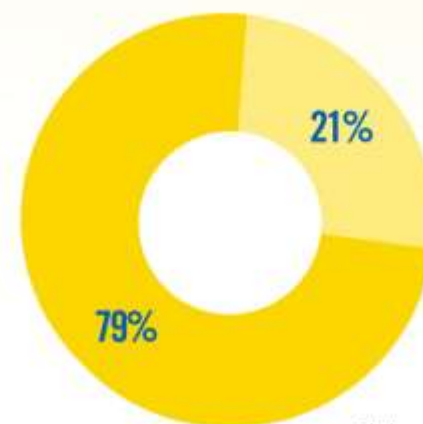
CHIRURGIA NON PRATICABILE



Elaborazione grafica
dati da testo Ref.1

- Tumore non operabile
- Recidive multiple e morbidità o deformità sostanziale
- Recidive multiple
- Morbilità o deformità sostanziale

RADIOTERAPIA NON PRATICABILE



Elaborazione grafica
dati da testo Ref.1

- Radioterapia somministrata in precedenza
- Radioterapia inappropriata o controindicata

Dati relativi ad una popolazione di 63 pazienti¹

Identificazione dei pazienti con aBCC idonei al trattamento con vismodegib¹

Potenziali ragioni per le quali si rende necessaria una terapia sistemica per il BCC

Recidive di malattia dopo 2 o più resezioni chirurgiche

Resezione chirurgica non praticabile a causa dell'impossibilità di praticare una resezione completa

La resezione o la radioterapia potrebbero esitare in deformazioni o morbidità eccessive

Troppe lesioni da resecare o irradiare*

Il paziente non è candidabile all'intervento a causa di importanti comorbidità

Recidive di malattia dopo radioterapia

Radioterapia non praticabile a causa della prossimità di organi o strutture adiacenti

* Numerose lesioni sporadiche, sindrome di Gorlin, immunosoppressione, ecc.

Elaborazione grafica dati da tabella 2 in Ref.1

Affetti da:

Carcinoma basocellulare metastatico sintomatico¹



Affetti da:

Carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato
per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento
chirurgico o radioterapia¹



1 capsula , 1 volta al giorno,
FINO A PROGRESSIONE o tossicità inaccettabile¹



Erivedge è per uso orale¹



Le capsule devono
essere deglutite intere
con dell'acqua
con o senza cibo¹



Le capsule non devono
essere aperte al fine
di evitare l'esposizione
involontaria verso i pazienti
e gli operatori sanitari¹



In caso di dimenticanza
di una dose va indicato
al paziente di non
assumere la dose dimenticata,
ma di continuare con
lo schema della dose¹

La dose raccomandata è di UNA CAPSULA DA 150 mg AL GIORNO¹





**L'approvazione di vismodegib,
primo delle molecole in grado di inibire
il *pathway* di Hedgehog,
è un grande passo avanti
nel trattamento del BCC avanzato
per il quale finora non erano disponibili
opzioni affidabili.¹**



MOA



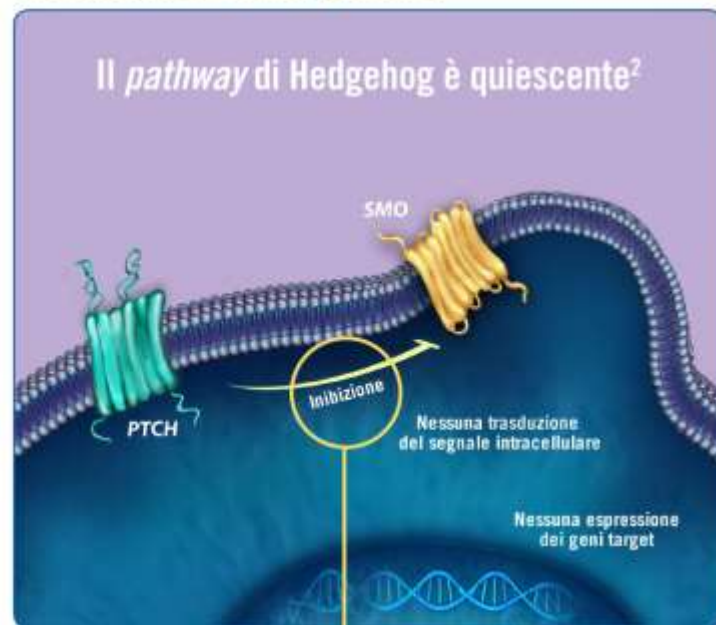
ERIVANCE
BCC



EXPANDED
ACCESS

L'attivazione del segnale del pathway di Hedgehog è la causa principale dell'insorgenza di tutti i BCC¹

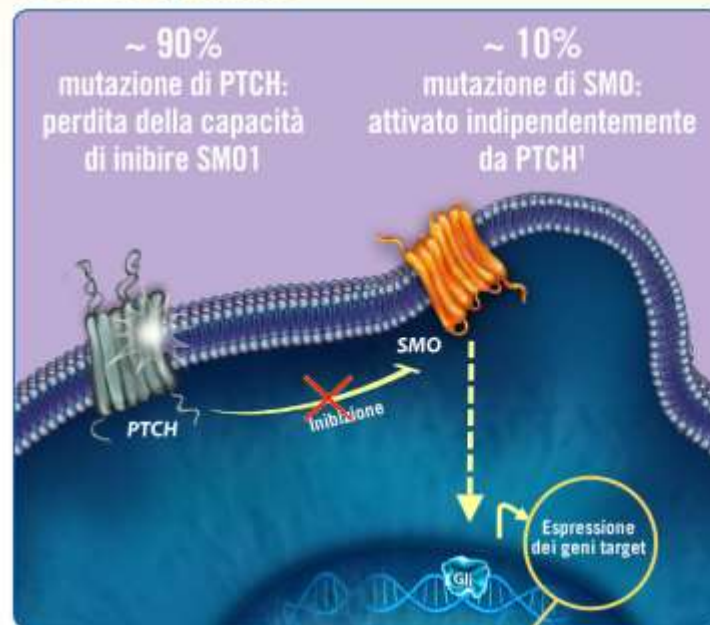
NORMALMENTE, negli adulti



In assenza di ligando, il recettore PTCH inibisce la proteina SMO³

Immagine di proprietà e sviluppata da Hoffmann - La Roche

NEI BCC sporadici



Attivazione costitutiva del pathway di Hedgehog con proliferazione incontrollata delle cellule basali della cute¹

Immagine di proprietà e sviluppata da Hoffmann - La Roche

Gupta S et al. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2010; 2 (4): 237-250.

Fellner C. Vismodegib (erivedge) for advanced Basal cell carcinoma. *PT* 2012; 37 (12): 670-682.

Amin SH et al. Mechanisms and efficacy of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma. *Discov Med* 2013; 16 (89): 229-232.

Vismodegib è un inibitore potente e selettivo
del pathway di Hedgehog¹

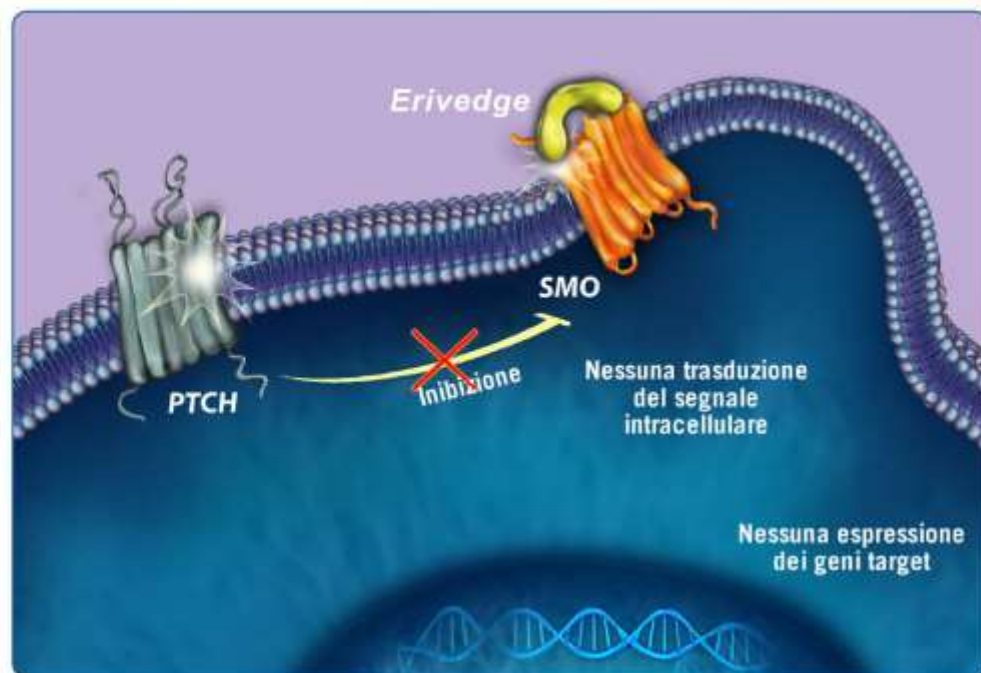


Immagine di proprietà e sviluppata da Hoffmann - La Roche

Vismodegib si lega e inibisce
la proteina SMO bloccando la
trasduzione del segnale del
pathway di Hedgehog.²

L'efficacia e la sicurezza di vismodegib nel aBCC sono state valutate nello studio registrativo ERIVANCE BCC^{1,2}

PAZIENTI^{1*}

N=104*

Età mediana : 62 anni

Maschi : 61%

Caucasici: 100%

laBCC

N=63*

94% con precedenti terapie



mBCC

N=33

97% con precedenti terapie

* 8 pazienti con laBCC sono stati esclusi dalle analisi di efficacia poiché il patologo indipendente non ha rilevato il BCC nei campioni biotici basali

Trattamento FINO A PROGRESSIONE DI MALATTIA o a tossicità inaccettabile o a interruzione dello studio¹

DISEGNO DELLO STUDIO^{1*}

71
pazienti
con laBBC

33
pazienti
con mBBC

Vismodegib 150 mg
per via orale
una volta al giorno

**FINO A PROGRESSIONE DI MALATTIA
o a tossicità inaccettabile
o a interruzione dello studio**

Il gruppo controllo non è stato utilizzato dati:¹

la piccola dimensione della popolazione di pazienti
la nota assenza di risposta spontanea
la mancanza di terapie efficaci

*Studio multicentrico, internazionale,
a due coorti, non randomizzato



Pazienti
laBBC

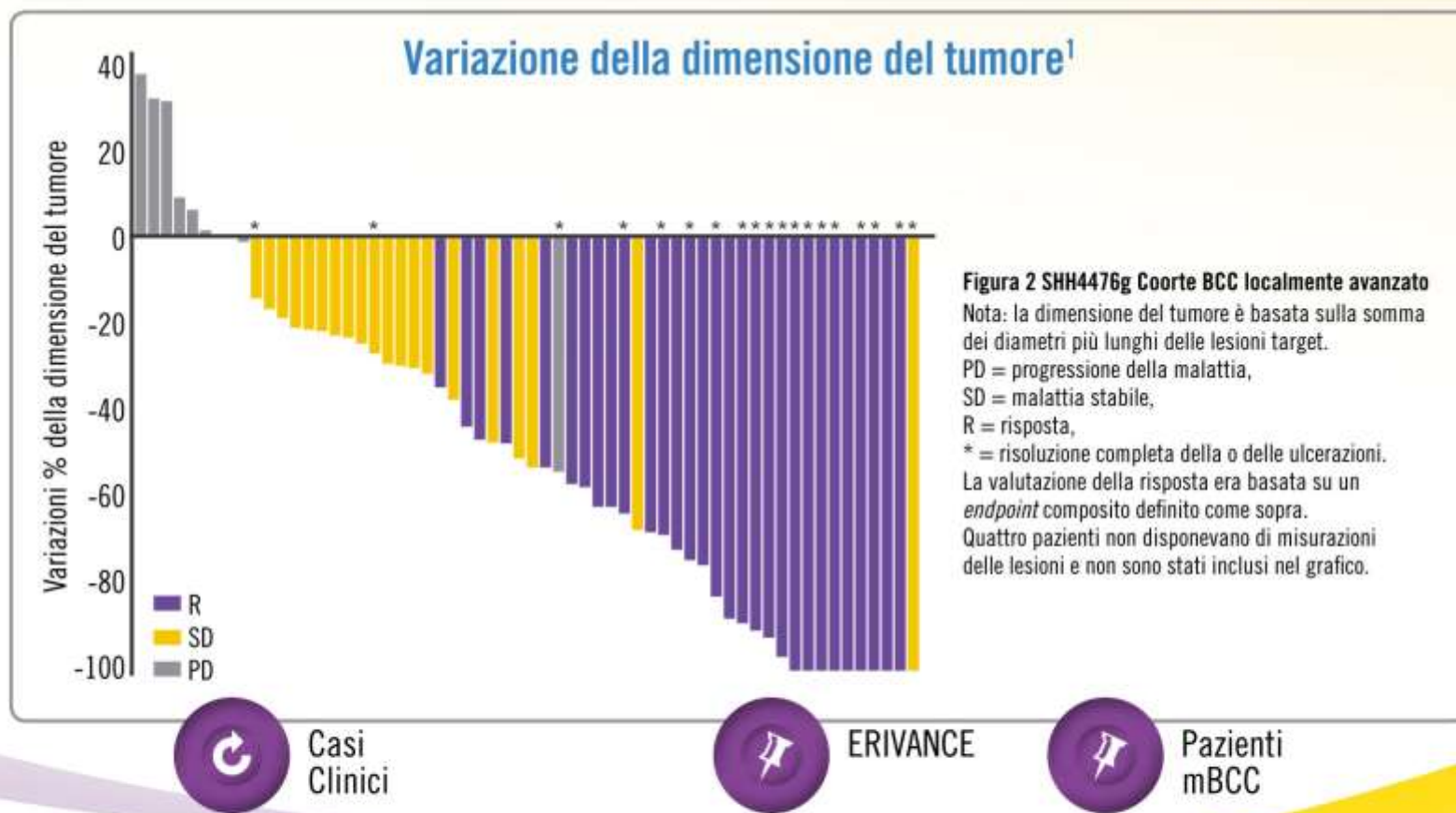


Pazienti
mBBC



Nei pazienti con laBCC, vismodegib ha dimostrato di far regredire il tumore, in alcuni casi anche completamente, e di ridurre il carico tumorale e bloccare la progressione di malattia in molti casi¹

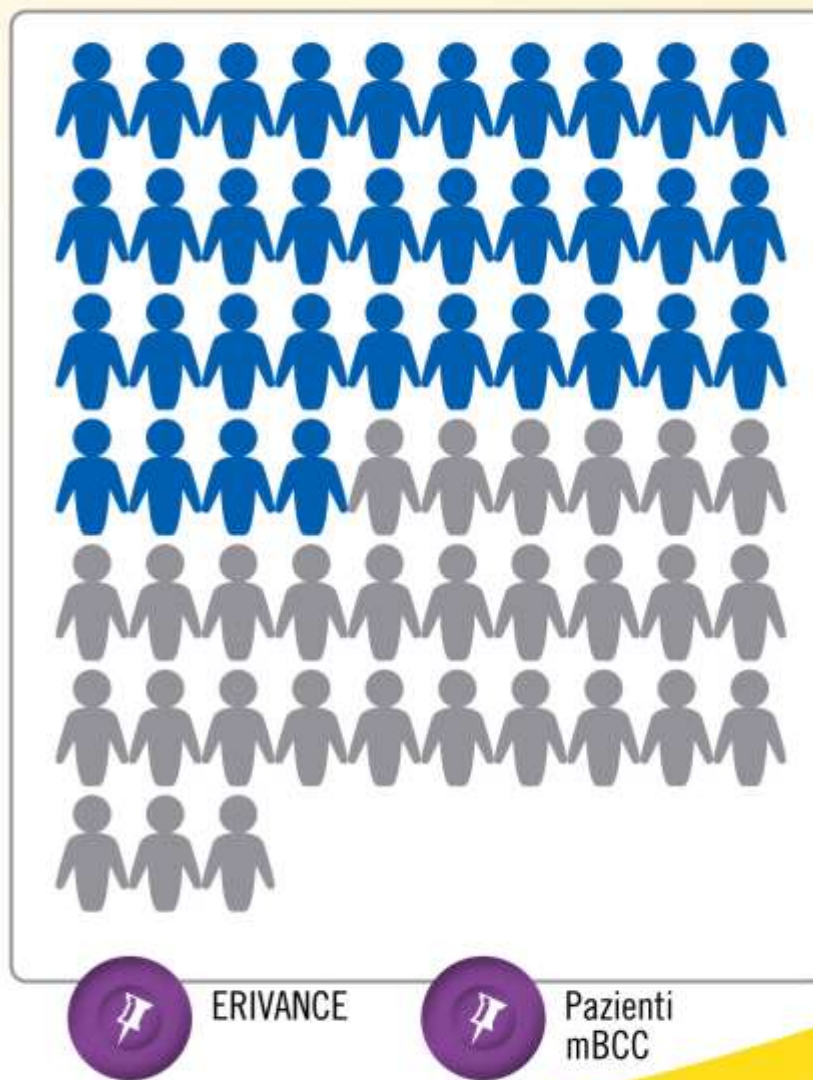
La maggior parte dei pazienti con laBCC ha mostrato riduzione del tumore secondo la valutazione del comitato di valutazione indipendente¹



Pazienti con laBCC:
54%*
senza malattia residua

nei campioni bioptici
prelevati nel corso del
trattamento con vismodegib¹

* 54% di 63 pazienti = 34 pazienti





Nei pazienti con mBCC, vismodegib ha dimostrato di essere efficace costituendo l'unica terapia dimostratasi efficace all'interno degli studi clinici

La maggior parte dei pazienti con laBCC ha mostrato riduzione del carico tumorale secondo la valutazione del comitato di valutazione indipendente¹



ERIVANCE



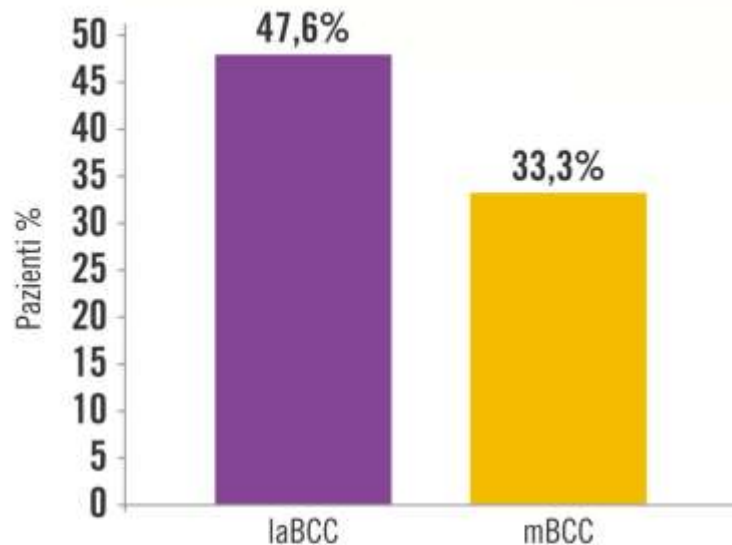
Pazienti
mBCC

La risposta è più duratura al follow up a 30 mesi¹



Rappresentazione grafica dati da testo in Ref.1

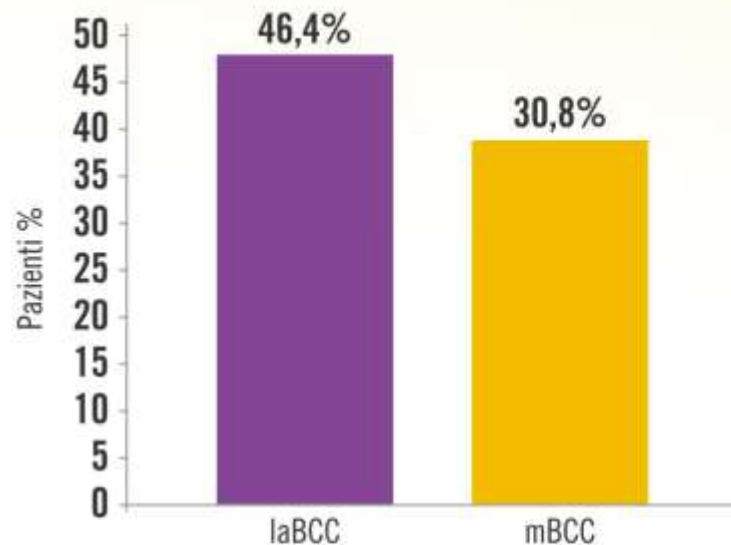
ORR – ERIVANCE BCC^{2*}



Rappresentazione grafica dati da tabella 2 in Ref.2

* Valutazione comitato indipendente

ORR – Expanded access¹



Rappresentazione grafica dati da testo in Ref.1

Lo studio STEVIE conferma i dati di Erivance su 500 pazienti¹

Disegno dello studio¹



1.200 → **1.229**
pazienti pianificati pazienti arruolati

501

pazienti seguiti per >12 mesi

analisi ad interim su 501 pazienti, cut off 6 novembre 2013

I dati relativi a tutti i pazienti arruolati saranno pubblicati nel 2016

Figura 1 in Ref. 1



Alto tasso di controllo tumorale nell'analisi
ad interim dello studio STEVIE¹

500 pazienti
>1 anno di follow-up



Vismodegib è relativamente ben tollerato¹



ERIVANCE
BCC



STEVIE



Relativamente ben tollerato¹

Studio ERIVANCE BCC

Macha MA et al. Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 197-203.

Sekulic A et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366 (23): 2171-2179.

Sekulic A et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9013). ASCO Annual Meeting 2014. May 30-June 3, 2014 Chicago, Illinois. Downloaded from <http://meetinglibrary.asco.org/content/133125-144>. Last access Jun 19 2014.





Relativamente ben tollerato¹

Studio STEVIE



**Visibili riduzioni delle dimensioni
del tumore e miglioramenti dell'aspetto
nella maggior parte dei pazienti con laBCC¹**



DONNA
68 ANNI



UOMO
82 ANNI



DONNA
71 ANNI



UOMO
46 ANNI

Pazienti con laBCC trattati con vismodegib¹

BASALE



SETTIMANA 32



Donna di 71 anni con laBCC esteso, inoperabile con interessamento del cuoio capelluto e invasione del sistema nervoso centrale. Nessuna pregressa terapia. Le aree scure sono costituite dalle ossa craniche esposte. La radioterapia era considerata controindicata a causa sia dell'interessamento massivo del tumore sia della recente anamnesi di ascessi cerebrali. Non è stato rilevato alcun BCC al controllo biotico alla settimana 24. Secondo il giudizio del comitato di revisione indipendente e gli specialisti del centro la paziente ha presentato una risposta completa.



BASALE



SETTIMANA 24



Uomo di 46 anni con laBCC del sopracciglio e dell'area periauricolare. Il paziente era stato sottoposto a numerosi precedenti interventi chirurgici in altre aree come anche a trattamento topico con imiquimod. Erano previsti inestetismi e/o morbidità importanti in caso di intervento chirurgico. La radioterapia era considerata controindicata a causa sia del rischio di danno retinico sia del sospetto di sindrome di Gorlin. Alla settimana 24 era BCC residuo osservabile nella lesione del sopracciglio ma non nella lesione periauricolare. Secondo il giudizio del comitato di revisione indipendente il paziente presentava malattia stabile e secondo gli specialisti del centro una risposta parziale.

